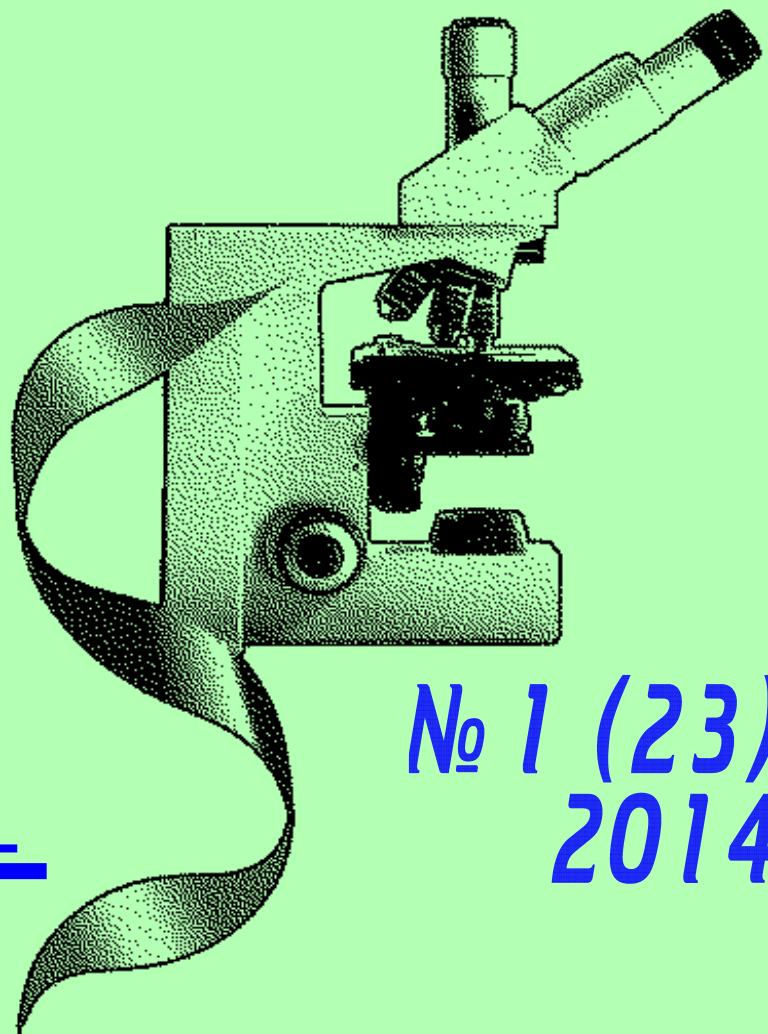


# ДОСЯГНЕННЯ Д БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



№ 1 (23)  
2014

# ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

## *Засновники*

Національна академія наук України  
Національна академія медичних наук України  
Одеський національний медичний університет

## *Головний редактор*

**В. М. Запорожан**

## *Редакційна колегія*

П. Б. Антоненко (*відповідальний секретар*), Ю. І. Бажора, Л. С. Годлевський (*заст. гол. редактора*), В. В. Годован, М. Я. Головенко, А. Г. Гулюк, В. Г. Дубініна, О. О. Зелінський, О. В. Зубаренко, М. А. Каштальян, В. Й. Кресюн (*заст. гол. редактора*), А. П. Левицький, О. О. Мардашко, А. С. Сон, О. А. Шандра

## *Редакційна рада*

С. А. Андронаті (Одеса), Г. М. Бутенко (Київ), Д. Д. Зербіно (Львів),  
В. М. Казаков (Донецьк), Анелія Дімітрова Клісарова (Болгарія),  
Г. В. Книшов (Київ), В. М. Коваленко (Київ), В. А. Кордюм (Київ),  
Жозе Алехандро Мадрігал (Велика Британія), О. О. Мойбенко (Київ),  
О. Г. Резніков (Київ), А. М. Романенко (Київ), Ю. М. Сиволап (Одеса),  
М. Д. Тронько (Київ), Чіттур Мохаммед Хабібупулла (Індія),  
Ральф Хусс (Німеччина), В. Ф. Чехун (Київ)

№ 1 (23) 2014

Засновано 2001 року



# ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

Науковий журнал

**Адреса редакції:**

65082, Україна, Одеса,  
Валіховський пров., 2

**Телефони:**

(048) 728-54-58  
(048) 723-29-63

Редактор випуску  
**В. М. Попов**

Літературні редактори  
і коректори  
**А. А. Гречанова**  
**Р. В. Мерешко**  
**Т. А. Пятковська**  
**О. В. Сидоренко**  
**О. В. Титова**  
**К. М. Цвігун**

Художній редактор  
**А. В. Попов**

Комп'ютерний дизайн,  
оригінал-макет  
**В. М. Попов**  
**Ю. В. Гречанов**

Поліграфічні роботи  
**І. К. Каневський**

Журнал зареєстровано  
у Державному комітеті  
інформаційної політики,  
телебачення та радіомовлення  
України.

Свідоцтво про реєстрацію  
**КВ № 5610**

Передплатний індекс 08205

Підписано до друку 25.06.2014.  
Формат 60x84/8. Папір письмовий.  
Обл.-вид. арк. 13,0.  
Тираж 150 пр. Зам. 1767.

Видано і надруковано  
Одеським національним  
медичним університетом.  
65082, Одеса, Валіховський пров., 2.  
Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

## ЗМІСТ

### Фундаментальні проблеми медицини та біології

АНТИОКСИДАНТНІ МЕХАНІЗМИ СЕТЧАТОЇ ОБОЛОЧКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ДІАБЕТЕ В УМОВАХ ПРИМЕНЕННЯ ДЕЛЬТА-СОН ІНДУЦІРУЮЩОГО ПЕПТИДА І ЕЛЕКТРОСТИМУЛЯЦІЇ ПАЛЕОЦЕРЕБЕЛЛУМА Н. В. Кресюн .....	4
ВПЛИВ ЕЛЕКТРИЧНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ ПАЛЕОЦЕРЕБЕЛЯРНОЇ КОРИ ТА ЛЕВЕТИРАЦЕТАМУ НА ПОВЕДІНКУ АКТИВНОГО УНИКНЕННЯ ЩУРІВ Т. М. Муратова .....	8
ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ МОРФОЛОГІЧНОГО ТА БІОХІМІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК ТВАРИН ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ОЗОНОТЕРАПІЇ О. С. Федорук, В. В. Візнюк .....	12
ЗВ'ЯЗОК МІЖ ЕКСПРЕСІЄЮ мРНК ІЗОФОРМ ЦИТОХРОМУ Р-450 У СІМ'ЯНИКАХ І ФЕРТИЛЬНІСТЮ ЩУРІВ ЗА УМОВ ОКРЕМОГО ТА СУМІСНОГО ВВЕДЕННЯ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ЗАСОБІВ Г. М. Шаяхметова .....	17
ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ «МЕКСИДОЛ» НА СКОРОТЛИВІСТЬ МІОМЕТРІЯ ЦЕРВІКАЛЬНОГО ВІДДІЛУ МАТКИ У МИШЕЙ А. П. Литвиненко, О. А. Шепель, О. М. Калейнікова .....	21
ПОРІВНЯЛЬНА ОСТЕОСТИМУЛЮВАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТІВ ВІО-OSS І ОВО-ГАП-2 А. П. Левицький, О. А. Макаренко, І. О. Селіванська, В. І. Карий, М. В. Кара, Л. М. Хромагіна, О. Е. Кнава, С. В. Гончарук .....	24



Одеса  
Одеський медуніверситет  
2014

**ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ**  
**ДОСТИЖЕНИЯ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ**  
**ACHIEVEMENTS OF BIOLOGY AND MEDICINE**

ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКУ РЕЦИДИВУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ МІЄЛОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ ЗА ПОКАЗНИКАМИ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ КЛІТИН КІСТКОВОГО МОЗКУ ТА ІНДЕКСУ SOKAL Д. І. Білько, І. О. Жалейко, Т. П. Перехрестенко, І. С. Дягіль .....	28
СТАБІЛЬНІСТЬ ДЕНТАЛЬНИХ ІМПЛАНТАТИВ У ПРОЦЕСІ ОСТЕОІНТЕГРАЦІЇ В. І. Вакуленко, Є. В. Гончаренко, С. А. Шнайдер, І. П. Ковшар .....	32
ОЦІНКА СТАНУ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ, ЯКІ ЗАЙМАЮТЬСЯ РІЗНИМИ ВИДАМИ СПОРТУ В СИСТЕМІ ДИТЯЧО-ЮНАЦЬКИХ СПОРТИВНИХ ШКІЛ (НА ПРИКЛАДІ СУМСЬКОЇ ОБЛАСТІ) І. О. Калиниченко, О. О. Скиба .....	34
КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ПРОМЕНЕВИХ РЕАКЦІЙ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ХВОРИХ ПІСЛЯ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ НОВОУТВОРЕНЬ У ДІЛЯНЦІ ГОЛОВИ І ШИЇ ТА ЇХ УСУНЕННЯ Л. С. Кравченко, С. О. Бас, С. В. Щербаков .....	37
ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ НА СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ ТА ЦИТОКІНОВИЙ БАЛАНС У ДІТЕЙ З ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИМИ ПРОЦЕСАМИ М. М. Мішина .....	41
СТАН ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ СЛИННИХ ЗАЛОЗ І РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРІОДУ І. К. Новицька, Д. К. Косенко .....	45
НАСЛІДКИ ВПЛИВУ ІОНІЗУЮЧОГО ОПРОМІНЕННЯ ПІСЛЯ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АТОМНІЙ ЕЛЕКТРОСТАНЦІЇ НА ЗДОРОВ'Я ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ ТА НАСЕЛЕННЯ ТЕРИТОРІЇ РАДІОАКТИВНОГО ЗАБРУДНЕННЯ В. П. Печиборщ, Р. М. Січінава, А. А. Кожокару, В. В. Бабієнко, Р. Д. Кальчук, О. М. Красюк, І. П. Хоменко .....	47
ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС У ДЕТЕЙ: ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ Е. А. Старец, В. В. Трухальская .....	50
ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДОТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ПРИ УГЛЕВОДНОЙ НАГРУЗКЕ С. Г. Котюжинская .....	55
КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ВАГІТНИХ ІЗ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ УРОГЕНІТАЛЬНОЇ ІНФЕКЦІЇ Н. М. Рожковська, О. О. Садовнича .....	58
ОПТИМІЗАЦІЯ БІОХІМІЧНОЇ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ МУКОПОЛІСАХАРИДОЗУ І ТИПУ В УКРАЇНІ Н. С. Трофімова, Н. В. Ольхович, Н. Г. Горovenko .....	61
ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕЦЕПТОРНОГО АПАРАТУ ЕНДОМЕТРІЯ ПРИ НЕВИНОШУВАННІ ВАГІТНОСТІ У ПАЦІЄНТОК З ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЄЮ О. О. Трушкевич, Г. А. Степур, А. А. Стефанович .....	66
РОЛЬ КОМПЛЕКСНОЇ ФРАКЦІОНІРОВАНОЇ АКТИВНОСТІ В ПОДДЕРЖАННІ ДЛИТЕЛЬНО ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ Ю. И. Карпенко, А. В. Горячий .....	69

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ДИСФУНКЦІЇ ПЛАЦЕНТИ У ХВОРИХ НА ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНУ АНЕМІЮ І. А. Анчева, М. Ю. Голубенко .....	72
РОЛЬ АНГІОГЕННИХ ФАКТОРІВ РОСТУ У ВИНИКНЕННІ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ЗАТРИМЦІ РОЗВИТКУ ПЛОДА В. В. Артьоменко .....	76

## **Нові медико-біологічні технології**

ТЕХНОЛОГИЯ NANOKNIFE В ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ Н. Р. Баязитов, Д. Н. Баязитов, А. Б. Бузиновский, А. В. Ляшенко .....	81
ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ЖУРНАЛУ «ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ» .....	89

### **УВАГА!**

#### **Змінено реквізити для оплати за публікацію статей у нашому журналі та «Одеському медичному журналі»**

Оплата здійснюється після рецензування статей та схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

Нові реквізити для перерахування коштів за публікацію:

**Одержувач платежу:** СПД — фізична особа Сухомлінова Ольга Анатоліївна.

ІНН — 1987109706

**Банк:** ПАТ «Актабанк», МФО 307394, р/р 26001001302276, код ЄДРПОУ банку 35863708. У призначенні платежу обов'язково вказати: «Згідно з договором б/н від 01.04.2014 р. за придбання матеріалів для видавничої діяльності».

Копію квитанції про сплату просимо надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або факсом (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової; тел. (048) 728-54-58 (р.), (097) 977-23-31 (м.); e-mail: vera@odmu.edu.ua.

*Рекомендовано до друку Вченою радою Одеського національного медичного університету  
Протокол № 7 від 7.04.2014 р.*

#### **До відома авторів!**

Постановою Президії ВАК України від 27 травня 2009 р. № 1–05/2 журнал «Досягнення біології та медицини» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт із медицини та біології.

**Передплатний індекс 08205**

© Досягнення біології та медицини, 2014

УДК 616.43;616-008.9;616.39

Н. В. Кресюн, канд. мед. наук, доц.

**АНТИОКСИДАНТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ  
СЕТЧАТОЙ ОБОЛОЧКИ  
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДИАБЕТЕ  
В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ  
ДЕЛЬТА-СОН ИНДУЦИРУЮЩЕГО ПЕПТИДА  
И ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ ПАЛЕОЦЕРЕБЕЛЛУМА**

*Одесский национальный медицинский университет*

Механизмы генерирования перекисных соединений играют важную роль в патогенезе диабетической ретинопатии [6; 10]. Применение антиоксидантов обеспечивает протекторные эффекты как при ишемической, так и диабетической ретинопатии [1; 8; 11]. Показано, что под влиянием электрических стимуляций (ЭС) структур мозжечка — ядра шатра — предотвращаются вызванные ишемией морфофункциональные нарушения проявлений со стороны сетчатой оболочки глаза [9]. Один из возможных механизмов реализации данного эффекта — активирование антиоксидантных механизмов, что отмечается как в крови, так и в ткани головного мозга при ЭС структур мозжечка [2]. С другой стороны, известны выраженные антиоксидантные эффекты применения дельта-сон индуцирующего пептида (ДСИП) [3; 4], которые могут обеспечивать эффективность пептида на модели ишемии головного мозга [2]. Однако до последнего времени действие указанных факторов не было исследовано в отношении проявлений диабетической ретинопатии, индуцированной применением стрептозотоцина (СТЦ).

**Цель** настоящего исследования — изучение выраженности нарушений со стороны тиолдисульфидной и аскорбатной антиоксидантных систем в ткани сетчатой оболочки глаз крыс с моделированным экспериментальным диабетом, а также особенностей состояния указанных систем на фоне раздельного и сочетанного применения ЭС палеоцеребеллярной коры мозжечка и введения ДСИП.

**Материалы и методы  
исследования**

Исследования выполнены в условиях хронического эксперимента на крысах-самцах линии Вистар, которые содержались в стандартных условиях вивария Одесского национального медицинского университета (ОНМедУ). Исследования проводили в соответствии с требованиями GLP и комиссии по биоэтике ОНМедУ (протокол № 84 от 10 октября 2008 г.). Экспериментальный сахарный диабет вызывали внутрибрюшинным (в/бр) введением натошак СТЦ в дозе 50,0 мг/кг (“Sigma Aldrich.ru”, Российская Федерация), который растворяли в буферном натриево-цитратном растворе (рН 4,5).

Через одну и две недели с момента применения СТЦ у жи-

вотных в венозной крови, которую получали из хвостовой вены, определяли содержание глюкозы и в дальнейших наблюдениях использовали крыс, у которых этот уровень составлял более 300 мг/л [8]. Содержание глюкозы измеряли в 9.00 в условиях доступа животных к пище в ночное время. В течение всего наблюдения животным вводили инсулин (0,5–2,0 ЕД подкожно два–пять раз в неделю) [8].

На 5–7-е сутки с момента введения СТЦ животных оперировали под нембуталовым наркозом (40,0 мг/кг, в/бр), под визуальным контролем вживляли биполярные нихромовые электроды (диаметр 0,15 мм, межэлектродное расстояние — 0,25–0,30 мм) в палеоцеребеллярные участки мозжечка (V–VII дольки). Электроды крепили к поверхности черепа быстро отвердеющей пластмассой «Норакрил». По завершении операции животным вводили стрептомицин и бензилпенициллин натрия (50 000 МЕ/кг внутримышечно). Через 14 дней с момента применения СТЦ животных подразделяли на группы:

— группа 1 — интактные (ложнооперированные) — 11 крыс;



— группа 2 — ложнооперированные с применением СТЦ — 13 крыс;

— группа 3 — с применением СТЦ и введением ДСИП — 10 крыс;

— группа 4 — с применением СТЦ и ЭС палеоцеребеллярной коры — 9 крыс;

— группа 5 — с применением СТЦ и совместным использованием ДСИП и ЭС палеоцеребеллума — 9 животных.

Электростимуляцию мозжечка проводили прямоугольными импульсами, используя силу тока 80 мкА, длину импульсов 0,3 мс и частоту 100 Гц [2]. Длительность стимуляции составила 2–2,5 с, частота — 2 раза в сутки (9.00–10.00 и 17.00–18.00).

Проводили ЭС на протяжении двух последующих недель. Крысам контрольной группы осуществляли ложные ЭС (временная иммобилизация, подсоединение к стимулятору без воздействия электрическими импульсами). Весь период наблюдения животных содержали в условиях свободного доступа к пище и воде и проводили взвешивание на каждые третьи сутки. Объем выделенной мочи за сутки измеряли в течение 2–3 последовательных суток каждые 2 мес. Суточное количество потребленной пищи определяли каждую неделю наблюдений.

Введения ДСИП (“Sigma-Aldrich Chemie GmbH”, Германия) проводили однократно ежедневно (8.00) в дозе 50,0 мкг/кг, в/бр в объеме 0,5 мл свежеприготовленного раствора, в 0,9 % растворе NaCl. Животным контрольной группы в аналогичных условиях вводили 0,5 мл физиологического 0,9 % раствора NaCl.

По завершении наблюдений осуществляли эктаназию и извлекали ткани глазного яблока.

После выделения сетчатой оболочки обоих глаз животного ее гомогенизировали в 9 объемах 0,15 М KCl на холоду, который содержал также 1 мМ

EDTA, что позволяло приготовить 10 % гомогенат (по содержанию в ткани сетчатки). Данный гомогенат был использован в дальнейшем для изучения содержания SH- и SS-групп, аскорбиновой кислоты (АК; общей, редуцированной и окисленной форм), что осуществляли с помощью амперометрического титрования [5].

Результаты исследования обрабатывали статистически с применением метода ANOVA и теста Newman–Keuls.

### Результаты исследования и их обсуждение

К концу наблюдения у крыс с диабетом в отсутствие разработанных методов лечения масса тела превышала таковую до начала эксперимента на 6,5 % ( $p > 0,05$ ), в то время как у крыс группы контроля этот показатель составил 34,1 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Уровень тиоловых групп в ткани сетчатой оболочки крыс

с диабетом был на 41,4 % меньше в сравнении с таковым у животных группы контроля, т. е. интактных крыс ( $p < 0,05$ ), в то время как содержание SS-групп превышало соответствующий показатель в группе контроля в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ). При этом общее содержание тиол-дисульфидных групп у крыс с СТЦ-моделированным диабетом было на 22,3 % меньше, чем в группе контроля ( $p < 0,05$ ; табл. 2).

В группе крыс, которым применяли ДСИП, содержание тиоловых групп оставалось меньшим в сравнении с таковым, отмечавшимся в группе интактных животных (на 28,0 %,  $p < 0,05$ ), хотя возрастало в сравнении с показателем у крыс с диабетом (на 22,8 %;  $p > 0,05$ ). Соответствующие межгрупповые отличия у крыс с применением ЭС мозжечка составили 22,3 % ( $p > 0,05$ ) и 32,6 % ( $p < 0,05$ ). В то же время при одновременном применении ДСИП и ЭС мозжечка содержание

Таблица 1

Динамика уровня глюкозы и массы тела в группах животных с различным лечением сахарного диабета,  $M \pm m$

Показатель	Группа	
	Контроль	Диабет
Глюкоза крови, ммоль/л		
Начальная	5,75±0,43	19,33±0,27
Окончание наблюдения	5,94±0,47	22,70±2,11
Масса тела, г		
Начальная	214,0±16,1	183,0±16,5
Окончание наблюдения	287,0±18,2*	195,0±23,5

Примечание. \* —  $p < 0,05$  в сравнении с показателем у животных до начала наблюдения.

Таблица 2

Содержание тиоловых групп в гомогенате ткани сетчатки,  $\mu\text{моль/г}$ ,  $M \pm m$

Группа	Контроль, n=11	Диабет, n=13	Диабет + ДСИП, n=10	Диабет + ЭС мозжечка, n=9	Диабет + ДСИП + ЭС мозжечка, n=9
SH-	1,57±0,11	0,92±0,07*	1,13±0,11*	1,22±0,08#	1,37±0,13#
SS-	0,41±0,04	0,62±0,06*	0,57±0,04*	0,49±0,04	0,42±0,05#
Общие SH- + SS-	1,98±0,10	1,54±0,07*	1,70±0,07*	1,71±0,07	1,79±0,08

Примечание. В табл. 2, 3: \* —  $p < 0,05$  в сравнении с показателем у животных в группе контроля; # —  $p < 0,05$  в сравнении с показателем у животных с моделированным сахарным диабетом.

тиоловых групп возрастало в сравнении с таковым в группе нелеченых крыс с диабетом на 48,9 % ( $p < 0,05$ ) и было на 12,7 % меньше, чем у интактных крыс ( $p > 0,05$ ).

Уровень дисульфидных групп у крыс с применением ДСИП был на 39,0 % выше, чем у крыс группы контроля ( $p < 0,05$ ), и при этом уменьшался в сравнении с данным показателем у диабетических крыс без лечения на 8,1 % ( $p > 0,05$ ). В условиях применения ЭС мозжечка соответствующие показатели составляли 19,5 % ( $p > 0,05$ ) и 21,0 % ( $p > 0,05$ ). При сочетанном применении ДСИП и ЭС мозжечка регистрировалось достоверное снижение содержания дисульфидных групп в сравнении с показателем у нелеченых крыс с моделированным диабетом (на 32,3 %;  $p < 0,05$ ) при незначительном (на 2,4 %;  $p > 0,05$ ) превышении аналогичного показателя у интактных крыс.

Общее содержание тиоловых и дисульфидных групп в ткани сетчатой оболочки глаза в условиях применения одного ДСИП оставалось на 14,2 % меньшим, чем в группе интактных животных ( $p < 0,05$ ), и при этом превышало показатель в группе нелеченых диабетических крыс на 10,4 % ( $p > 0,05$ ). У крыс с применением одной ЭС мозжечка данные показатели составили 13,6 % ( $p > 0,05$ ) и 11,0 % ( $p > 0,05$ ), а в группе животных с комбинированным применением ДСИП и ЭС мозжечка — 9,6 и 16,2 % ( $p > 0,05$ ) соответственно (см. табл. 2).

Содержание восстановленной формы АК в ткани сетчатки крыс с диабетом было в 7,64 раза меньше в сравнении с таковым

у интактных животных ( $p < 0,05$ ), в то время как окисленные формы были снижены в сравнении с аналогичным показателем в группе контроля в 1,94 раза ( $p < 0,05$ ). При этом общее содержание АК также было более низким — в 5,57 раза в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ ; табл. 3).

При применении ДСИП отмечалось возрастание содержания восстановленной АК — в 2,07 раза в сравнении с аналогичным показателем у диабетических животных, не получавших лечения ( $p < 0,05$ ). При этом исследуемый показатель оставался в 3,7 раза меньше, чем у интактных крыс ( $p < 0,05$ ). Сходные отличия между группами у крыс с применением ЭС мозжечка составили 2,3 и 3,34 раза ( $p < 0,05$ ). Одновременное применение ЭС мозжечка и ДСИП сопровождалось увеличением содержания восстановленной формы АК в 4,5 раза в сравнении с величиной данного показателя у диабетических крыс без лечения ( $p < 0,05$ ); при этом различия с группой интактных крыс составили 40,7 % ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что содержание восстановленной АК в группе с сочетанным применением ДСИП и ЭС мозжечка было достоверно большим в сравнении с раздельным применением указанных факторов — соответственно в 2,2 и в 2,0 раза ( $p < 0,05$ ).

Менее выраженными были отличия в содержании окисленных форм АК между исследуемыми группами (см. табл. 2). Так, отмечалось уменьшение содержания окисленной формы АК в условиях применения ДСИП — в 1,9 раза в сравнении

с таковым в группе интактных крыс ( $p > 0,05$ ), и сохранялись достоверные (39,4 %) отличия в сравнении с соответствующим показателем в группе контроля ( $p < 0,05$ ). У крыс с применением ЭС мозжечка регистрировалось сниженное в сравнении с группой контроля содержание окисленных форм АК (на 30,3 %;  $p > 0,05$ ), а также более высокое значение данного показателя в сравнении с диабетическими крысами без лечения (на 35,3 %;  $p > 0,05$ ). В группе с сочетанным применением ДСИП и ЭС мозжечка исследуемый показатель достоверно превышал таковой, зарегистрированный в группе крыс с диабетом, — в 1,82 раза ( $p < 0,05$ ) в отсутствие достоверных различий с аналогичным показателем в других группах наблюдения ( $p > 0,05$ ).

Общее содержание АК под влиянием применения ДСИП достоверно возрастало в сравнении с таковым у крыс с диабетом без лечения — на 73,3 % ( $p < 0,05$ ) и при этом было в 3,2 раза ниже в сравнении с крысами группы контроля ( $p < 0,05$ ). Аналогичные показатели отличий между группами для крыс с ЭС мозжечка составили соответственно 93,3 и 65,3 % ( $p < 0,05$ ). В то же время при сочетанном применении ДСИП и ЭС мозжечка содержание АК превышало показатель в группе животных с диабетом в отсутствие лечения в 3,5 раза ( $p < 0,05$ ) и при этом оставалось на 37,0 % ниже в сравнении с показателем у интактных крыс ( $p < 0,05$ ; см. табл. 3).

Следует также отметить, что общее содержание АК в группе животных с сочетанным применением — ДСИП + ЭС было

Таблица 3

Содержание аскорбиновой кислоты в ткани сетчатки, ммоль/г,  $M \pm m$

Форма АК	Контроль, n=11	Диабет, n=13	Диабет + ДСИП	Диабет + ЭС мозжечка	Диабет + ДСИП + ЭС мозжечка
Восстановленная	2,14±0,12	0,28±0,04*	0,58±0,07**	0,64±0,07**	1,27±0,09**
Окисленные	0,33±0,04	0,17±0,03*	0,20±0,03*	0,23±0,04	0,31±0,05#
Общая	2,51±0,11	0,45±0,04*	0,78±0,06**	0,87±0,06**	1,58±0,07**



выше, чем при раздельном их применении, — соответственно в 2,0 и 1,82 раза ( $p < 0,05$ ).

Коэффициент SH/SS при развитии диабета снижался в сравнении с исходным значением в 2,6 раза, в то время как снижение коэффициента для АК составило 3,9 раза (рис. 1). Под влиянием ДСИП коэффициент SH/SS увеличивался в сравнении с таковым у животных с диабетом без лечения на 33,8 %, в то время как для АК увеличение составило 75,8 %. Аналогичное увеличение исследуемых показателей в условиях применения ЭС мозжечка составило 68,2 и 68,5 % соответственно. При сочетанном применении ДСИП и ЭС мозжечка возрастание коэффициента SH/SS в сравнении с таковым у крыс с диабетом в отсутствие лечения составило 2,2 раза, а коэффициент для АК — 2,5 раза (см. рис. 1). Оба исследуемых коэффициента вместе с тем оставались меньшими в сравнении с показателями у крыс группы контроля — на 14,9 и 36,7 % соответственно.

Таким образом, представленные результаты показали, что СТЦ-вызванный диабет сопровождается уменьшением антиоксидантного потенциала в ткани сетчатой оболочки — уменьшаются уровень тиоловых групп, общее содержание АК, а также содержание редуцированной формы АК. Эти результаты в целом согласуются с данными [7; 10] и свидетельствуют о патогенетическом значении истощения окислительно-восстановительных тиол-дисульфидной и аскорбатной систем в патогенезе диабетической ретинопатии.

С другой стороны, как ДСИП, так и ЭС мозжечка обеспечивают эффект увеличения продукции тиоловых групп, уменьшают содержание окисленных форм АК. Учитывая тот момент, что АК в основном поступает с пищей и в организме некоторых животных (например морских свинок) вообще не синтезируется

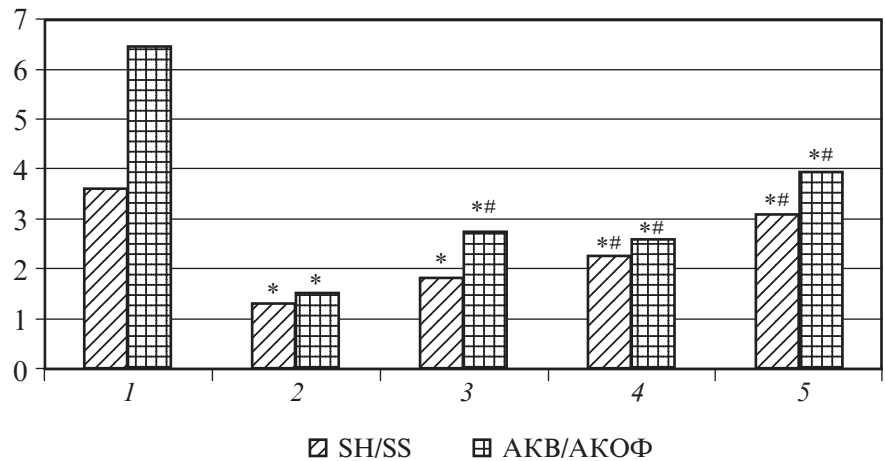


Рис. 1. Изменение соотношения восстановленных и окисленных форм тиол-дисульфидной и аскорбатной систем у диабетических крыс с различными методами лечения: 1 — интактные животные; 2 — введение СТЦ; 3 — применение ДСИП; 4 — ЭС мозжечка; 5 — ЭС мозжечка + ДСИП; АКВ — аскорбиновая кислота восстановленная; АКОВ — аскорбиновая кислота, окисленные формы; \* —  $p < 0,05$  в сравнении с показателем в группе контроля (интактные животные); # —  $p < 0,05$  в сравнении с показателями у животных с моделированным сахарным диабетом

ся [7], даже в условиях сочетанного применения ДСИП и ЭС мозжечка не отмечается значительного увеличения уровня восстановленной АК, когда показатель соотношения восстановленной и окисленной форм АК остается на одну треть меньшим в сравнении с таковым в группе интактных животных. Предполагается, что механизм увеличения уровня АК может заключаться в том числе в общем повышении антиоксидантного потенциала и снижении использования АК на нейтрализацию перекисных соединений. Следует заметить, что АК оказывает антиоксидантное действие путем взаимодействия с редуцированным глутатионом или витамином E [7].

Вместе с тем, уровень восстановленного глутатиона возрастал в сравнительно большей степени и исследуемый показатель — соотношение SH/SS практически возвращалось к значению, которое отмечалось у интактных животных в сравнении с соответствующим коэффициентом для АК.

Полученные результаты создают перспективу применения ДСИП и транскраниальных

стимуляций поверхности мозжечка в комплексном лечении пациентов, страдающих диабетической ретинопатией.

## Выводы

1. Развитие экспериментального сахарного диабета, вызванного применением стрептозотоцина у крыс, сопровождается снижением количества восстановленных тиоловых групп, а также аскорбиновой кислоты в ткани сетчатой оболочки глаза.

2. Применение дельта-сон индуцирующего пептида и электрических стимуляций палеоцереbellарной коры (100–300 Гц) у животных с экспериментальным диабетом вызывает потенцированный эффект снижения выраженности сдвигов тиол-дисульфидной и аскорбатной окислительно-восстановительных систем сетчатой оболочки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Боднар П. М. Актуальні питання діагностики та лікування цукрового діабету / П. М. Боднар, Г. П. Михальчишин // Мистецтво лікування. — 2003. — № 1. — С. 51–55.

2. Моделирование и механизмы подавления экспериментального эпилептического синдрома / Л. С. Годлев-

ский, Е. В. Коболев, В. Ф. Мустьяца, Г. А. Дроздова. – Одесса, 2010. – 350 с.

3. *Механизм реализации гепатопротекторной активности дельта-сон индуцирующего пептида* / Т. И. Бондаренко, И. И. Михалева, И. А. Прудченко, Е. А. Майборода // *Успехи геронтологии*. – 2011. – № 1. – С. 80–92.

4. *Регуляция дельта-сон индуцирующим пептидом перекисного окисления липидов в мозге крыс при холодном стрессе* / И. И. Михалева, Н. П. Милютина, Т. И. Бондаренко, Т. А. Шустанова // *Нейрохимия*. – 1999. – № 3. – С. 218–225.

5. *Соколовский В. В.* Тиосульфидное соотношение крови как показате-

тель состояния специфической резистентности организма / В. В. Соколовский. – СПб., 1996. – 33 с.

6. *Cariello A.* The emerging challenge in diabetes: the metabolic memory / A. Cariello // *Vascular Pharmacology*. – 2012. – Vol. 57, N 5/6. – P. 133–138.

7. *Deutch J. C.* Ascorbic acid oxidation by hydrogen peroxide / J. C. Deutch // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1998. – Vol. 255. – P. 1–7.

8. *Retinal glutamate in diabetes and effect of antioxidants* / R. A. Kowluru, R. L. Engerman, G. L. Case, T. S. Kern // *Neurochem. Internat.* – 2011. – Vol. 38, Issue 5. – P. 385–390.

9. *Protective effect of electrical stimulating cerebellar fastigial nucleus on ischemia and reperfusion-injury of retina*. Article in Chinese / A. D. Ding, H. Zhang, J. M. Wang [et al.] // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. – 2004. – Vol. 40, N 6. – P. 400–403.

10. *Short-term ascorbic acid deficiency induced oxidative stress in the retinas of young Guinea pigs* / Y. Ohta, T. Okubo, T. Niwa [et al.] // *J. Biomed. Sci.* – 2004. – Vol. 11 (2). – P. 172–178.

11. *Weikel K. A.* Nutritional modulation of age-related macular degeneration / K. A. Weikel, C. J. Chiu, A. Taylor // *Molecular Aspects of Medicine*. – Vol. 33, N 4. – 2012. – P. 318–375.

УДК 616.43;616-008.9;616.39

Н. В. Кресюн

#### АНТИОКСИДАНТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СЕТЧАТОЙ ОБОЛОЧКИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДИАБЕТЕ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ДЕЛЬТА-СОН ИНДУЦИРУЮЩЕГО ПЕПТИДА И ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ ПАЛЕОЦЕРЕБЕЛЛУМА

У крыс линии Вистар применением стрептозотоцина (СТЦ) в дозе 50,0 мг/кг, в/бр вызывали сахарный диабет (уровень глюкозы в крови превышал 300 ммоль/л). Через две недели с момента применения СТЦ на протяжении двух недель вводили дельта-сон индуцирующий пептид (50,0 мкг/кг, в/бр) однократно ежедневно и проводили электрические стимуляции (100–300 Гц) палеоцеребеллярной коры два раза в сутки ежедневно, что вызывало потенцированный эффект — снижение количества восстановленных тиоловых групп и аскорбиновой кислоты в ткани сетчатой оболочки крыс с СТЦ-индуцированным диабетом.

**Ключевые слова:** стрептозотозин, диабетическая ретинопатия, дельта-сон индуцирующий пептид, электрическая стимуляция мозжечка, антиоксиданты.

UDC 616.43;616-008.9;616.39

N. V. Kresyun

#### ANTIOXIDATIVE MECHANISMS OF RETINA IN EXPERIMENTAL DIABETES AND EFFECTS OF TREATMENT WITH DELTA-SLEEP INDUCING PEPTIDE AND PALEOCEREBELLAR ELECTRICAL STIMULATION

Streptozotocin (STC) (50.0 mg/kg, i. p.) diabetes was induced in Wistar rats glucose level higher than 300 mmol/l. In two weeks from the moment of STC administration treatment with delta-sleep inducing peptide (DSIP) (50.0 mcg/kg, i. p., daily) as well as treatment with electrical stimulation (ES) (100–300 Hz, twice per day) of paleocerebellar cortex started and lasted during two next weeks. Combined usage of DSIP and paleocerebellar ES caused potentiated elevation of thiol groups and reduced ascorbic acid in retina of rats with STC-induced experimental diabetes.

**Key words:** streptozotocin, diabetes retinopathy, delta-sleep inducing peptide, cerebellar electrical stimulation, antioxidants.

УДК 616.33-002.44-084

Т. М. Муратова, канд. мед. наук, доц.

## ВПЛИВ ЕЛЕКТРИЧНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ ПАЛЕОЦЕРЕБЕЛЯРНОЇ КОРИ ТА ЛЕВЕТИРАЦЕТАМУ НА ПОВЕДІНКУ АКТИВНОГО УНИКНЕННЯ ЩУРІВ

Одеський національний медичний університет

Результати клінічних досліджень свідчать про значні порушення когнітивної функції, формування психозоподібних станів у пацієнтів з морфофункціональними порушеннями з боку мозочка [9]. Установлено, що транскраніальні стимуляції мозочка за допомогою імпульсів магнітного поля високої індукції сприяють покращанню

когнітивної функції хворих на шизофренію [10]. Можна вважати, що мозочок забезпечує не тільки власне моторні функції, а й відіграє важливу роль в емоційній поведінці, забезпечує реалізацію когнітивних функцій мозку [3]. До останнього часу не досліджувались особливості реакції активного уникнення щурів за умов штучної

активації палеоцеребеллярної кори.

**Метою** дослідження було вивчення особливостей викликаного максимальним електрошоком пригнічення активного уникнення у щурів за умов електричної стимуляції (ЕС) старої кори мозочка, а також за умов застосування леветирацетаму (ЛВР) — протиепілептичного засобу,

який не викликає когнітивного дефіциту [2; 7]. Додаткове завданням полягало у дослідженні особливостей реалізації поєданого застосування ЛВР та ЕС палеоцеребелума за допомогою ізоболографічного методу.

### Матеріал та методи дослідження

Досліди проведено за умов гострого експерименту на щурах лінії Вістар масою тіла від 180 до 270 г, яких утримували за звичайних умов доступу до їжі та пиття при 12-годинній зміні циклу освітлення та температури. Дослідження проводили відповідно до вимог GLP та комісії з біоетики ОНМедУ (протокол № 84 від 10 жовтня 2008 р.). Результати досліджень були схвалені комісією ОНМедУ з питань етичного проведення експериментальних досліджень.

Експериментальним тваринам під нембуталовим наркозом (40,0 мг/кг, в/очер) під візуальним контролем імплантували біполярні ніхромові електроди (діаметр 0,15 мм, міжелектродна відстань — 0,25–0,30 мм) у палеоцеребелярні ділянки мозочка (V–VII часточки). Електроди закріплювали до поверхні черепа за допомогою швидкотвердіючої пластмаси типу «Норакрил». Після завершення операції тваринам вводили стрептоміцин та бензилпеніцилін натрію (50 000 МО/кг, в/м). В експерименті щурів спостерігали через 14 діб з моменту оперативного втручання.

Моделювання активного уникнення щурів проводили у відповідності до [5]. Відпрацювання активного уникнення у щурів проводили в період до моделювання максимальних електрошокових судом (МЕС). Кожного щура розміщували у клітці з електричною підлогою, в якій на висоті 5–7 см знаходилася площадка, на якій тварина уникала подразнень. Щурів тренували уникненню тричі на добу і застосовували для подразнення струм напругою 80 В та частотою імпульсів 5 Гц, якому пе-

редував стандартний звуковий сигнал частотою 1000 Гц та силою 50 дБ. Тренування щурів проводили щодоби протягом двох тижнів. Тварин, які демонстрували здатність до уникнення в кожному з трьох останніх тренувань, використовували для подальшого спостереження. Дослідження активного уникнення після МЕС здійснювали через 10–15 хв з моменту відтворення судом, коли у тварин відновлювалися поведінкові реакції. За цих умов здійснювали 10 послідовних подразнень кожному щуру з підрахуванням загальної кількості уникнень.

Максимальні електрошокові судоми викликали шляхом транскорнеального впливу імпульсами електричного струму тривалістю 0,6 мс, частотою 60 Гц та силою 150 мА протягом 0,2 с [6]. Перед відтворенням судомної реакції щурам у кон'юнктивальний мішок інстлювали 0,9 % фізіологічний розчин NaCl, який містив лідокаїн. Оцінку виразності судомних проявів проводили за загальноприйнятими показниками та визначали кількість щурів з тонічною екстензією задніх кінцівок [1].

Електричну стимуляцію мозочка здійснювали за допомогою прямокутних імпульсів, використовуючи силу струму 80 мкА, тривалість імпульсу 0,3 мс та частоту 100 Гц. Тривалість стимуляції дорівнювала 2,0–2,5 с, а проміжок між сеансами стимуляції — 3,5–4,5 хв. Проведення ЕС закінчували за 20 хв до здійснення МЕС. Щурам групи контролю проводили хибні ЕС (тимчасова іммобілізація з під'єднанням до стимулятора без впливу електричними імпульсами).

Препарат ЛВР (УСВ, Бельгія) вводили дозами від 20,0 до 250,0 мг/кг, в/очер, за 30 хв до відтворення МЕС. Щурам групи контролю за тих же умов застосовували розчин «Твін-80».

Статистичну обробку результатів дослідження проводили із використанням методу

one-way ANOVA і критерію Newman–Keuls.

З метою оцінки характеру взаємодії препаратів застосовували ізоболографічний метод, для чого в окремих серіях спостережень визначали кількість тварин, які не демонстрували певні (найбільш інформативні) показники рухової активності за умов впливу препаратів дозами, що становили 20, 40, 60 та 80 % від їх середньооефективних доз ED<sub>50</sub> [4].

### Результати дослідження та їх обговорення

Проведені дослідження показали, що інтактні щури уникали в середньому 8,5 звукових умовних стимулів із 10, яких було нанесено (табл. 1). Тим же часом через 30 хв з моменту відтворення максимальних судом, викликаних електричним шоковим подразненням, кількість подразнень, яких щури уникали, зменшилася в 6,1 разу (p<0,05).

Відтворення МЕС на тлі попереднього застосування ЛВР дозою 80,0 мг/кг, в/очер супроводжувалося збільшенням кількості подразнень, яких щури уникали, — в 1,64 разу порівняно з відповідним показником у щурів без застосування діазепаму (p<0,05). Найвищим досліджуваний показник був у щурів за умов застосування ЛВР дозою 200,0 мг/кг, в/очер, коли він перевищував відповідний показник у групі тварин без застосування препарату в 2,5 рази (p<0,05). Тим не менш, за цих умов кількість подразнень, яких уникали піддослідні тварини залишалася достовірно меншою, ніж у інтактних щурів без МЕС, у 2,43 разу; p<0,05 (див. табл. 1).

Кількість подразнень, яких щури уникали після проведення МЕС на тлі застосування 5 сеансів ЕС мозочка, була в 1,9 разу більшою від такої, що реєструвалася у експериментальних тварин за відсутності застосування препаратів (p<0,05). Застосування зростаючої кількості сеансів ЕС супроводжу-



**Вплив леветирацетаму й електричної стимуляції палеоцеребелярної кори на показники активного уникнення у щурів, які перенесли максимальні електрошокові судоми,  $M \pm m$**

Показник	Кількість тварин у групі	Кількість подразнень, на які спостерігалось активне уникнення щурів
Контроль	12	8,5±0,4
Щури, які перенесли МЕС	12	1,4±0,2
Леветирацетам, мг/кг		
20,0	10	1,5±0,2
40,0	10	1,9±0,3
80,0	10	2,3±0,3*
120,0	10	2,5±0,4*
160,0	11	2,6±0,3*
200,0	10	3,5±0,4*
250,0	10	3,3±0,4*
Електрична стимуляція палеоцеребелума, кількість сеансів		
5	10	2,7±0,2*
10	10	3,2±0,4*
15	11	3,6±0,4*
25	12	4,7±0,5*

*Примітка.* Контроль — внутрішньоочеревинне введення фізіологічного розчину NaCl. В усіх експериментальних групах досліджуваний показник достовірно менший, ніж у групі контролю при  $p < 0,05$ ; \* —  $p < 0,05$  порівняно з показником у групі щурів, яким здійснювали МЕС без застосування препаратів (метод ANOVA + Newman-Keuls тест).

валосся прямим пропорційним збільшенням досліджуваного показника, який за умов застосування найбільшої кількості сеансів ЕС (25) перевищував показник, зареєстрований у щурів за відсутності ЕС мозочка та введення препаратів, у 3,36 разу ( $p < 0,05$ ). Втім, кількість подразнень, яких експериментальні тварини уникали, залишалася в 1,8 разу меншою, ніж у групі інтактних щурів;  $p < 0,05$  (див. табл. 1).

Завдання наступної частини досліджень полягало у вивченні характеру взаємодії препаратів при їх поєднаному застосуванні відповідно до ізоболографічного методу дослідження. Задля цього на першому етапі було визначено середньо-ефективні дози препаратів, здатні запобігати МЕС-викликаному пригніченню активного уникнення у 50,0 % щурів. Причому як запобігання МЕС-індукованому пригніченню поведінкових реакцій використовували наявність уникнення хоча б на одне з трьох послідовних електричних подразнень.

Визначення середньо-ефективної дози ЛВР показало, що якщо при найменшій із досліджуваних доз препарату (20,0 мг/кг, в/очер) здатність усувати МЕС-викликане пригнічення активного уникнення внаслідок трьох послідовних подразнень електричним струмом демонстрували 2 (16,7 %) інтактних щури із 12, то за умов застосування в чотири та вісім разів вищої дози препарату подібна здатність визначалася відповідно у 3 (27,3 %) із 11 та у 4 (40 %) із 10 тварин. У найвищій із застосованих доз (250,0 мг/кг, в/очер) 70,0 % щурів втрачали здатність уникати електричних подразнень. Середньо-ефективна доза ( $ED_{50}$ ) ЛВР за цих умов дорівнювала (179,6±34,0) мг/кг (табл. 2).

За умови застосування 5 сеансів ЕС кори мозочка здатність уникали акустичних подразнень була відсутня у 2 (18,2 %) із 11 експериментальних тварин. Удвічі

більша кількість сеансів ЕС супроводжувалась усуненням МЕС-індукованого пригнічення реакції уникнення у третини піддослідних тварин, а при застосуванні найбільшої кількості сеансів ЕС (25) — у 8 (72,7 %) із 11 щурів. Середньо-ефективна кількість сеансів ЕС палеоцеребелярної кори, яка усувала МЕС-викликане пригнічення

реакцій уникнення у половини щурів, становила 15,4±2,9 (табл. 3).

На тлі застосування 6 сеансів (40 % від середньо-ефективної кількості) ЕС палеоцеребелярної кори перерозрахована доза ЛВР дорівнювала 23,5 % від її  $ED_{50}$ , яку було використано самостійно, а при 9 сеансах ЕС (60 % від середньо-ефектив-

Таблиця 2

**Середньо-ефективні дози леветирацетаму, які запобігають МЕС-індукованому пригніченню активного уникнення у щурів**

Показник	Доза препарату, мг/кг			
	20	80	160	250
Кількість щурів у групі	12	11	10	10
Кількість щурів з уникненням	2	3	4	7
$ED_{16}$	—	—	21,6	—
$ED_{50}$	—	—	179,6	—
$ED_{84}$	—	—	337,6	—
$ED_{100}$	—	—	416,6	—
Помилка $ED_{50}$	—	—	34,1	—

*Примітка.*  $ED_{16}$ ,  $ED_{50}$ ,  $ED_{84}$ ,  $ED_{100}$  — ефективні дози ЛВР, які запобігали МЕС-викликаному пригніченню активного уникнення у 16, 50, 84 та 100 % щурів відповідно.

Средньоєфективна кількість сеансів електричної стимуляції палеоцеребелярної кори, які запобігали МЕС-індукованому активному уникненню у щурів

Показник	Кількість сеансів ЕС			
	5	10	15	25
Кількість щурів у групі	11	9	12	11
Кількість щурів з уникненням	2	3	7	8
ED <sub>16</sub>	—	—	2,1	—
ED <sub>50</sub>	—	—	15,4	—
ED <sub>84</sub>	—	—	28,6	—
ED <sub>100</sub>	—	—	36,3	—
Помилка ED <sub>50</sub>	—	—	2,9	—

Примітка. ED<sub>16</sub>, ED<sub>50</sub>, ED<sub>84</sub>, ED<sub>100</sub> — ефективна кількість сеансів ЕС, які запобігали МЕС-індукованому пригніченню активного уникнення у 16, 50, 84 та 100 % щурів відповідно.

ної кількості) — 16,7 %. Форма ізоболографічної кривої засвідчила наявність потенційованого характеру взаємодії між ЕС кори мозочка та використанням ЛВР (рис. 1).

Таким чином, отримані результати свідчать про порушення процесів зберігання та відтворення пам'яті експериментальних тварин під впливом МЕС. Цей ефект запобігається під впливом застосування леветирацетаму, а також ЕС палеоцеребелярної кори. За умов впливу зазначених факторів спостерігалось залежне від дози та кількості сеансів ЕС підвищення ефективності запобіган-

ня МЕС-індукованому гальмуванню активного уникнення.

Разом із тим на тлі використання ЕС (40 % від середньоєфективної кількості) визначена середньоєфективна доза ЛВР, яка запобігала виникненню МЕС-індукованого гальмування активного уникнення у 50 % експериментальних тварин була в 4,25 рази меншою порівняно з такою, яка визначалась щодо зазначеного показника при самостійному застосуванні ЛВР. Причому на тлі використання ЕС кількістю сеансів, яка становила 60 % від середньоєфективної кількості подразнень палеоцеребелярної кори, перероз-

рахована доза ED<sub>50</sub> ЛВР виявилася меншою у шість разів порівняно з ED<sub>50</sub>, яка була визначена за умов самостійного використання ЛВР.

Таким чином, застосування ЛВР та ЕС палеоцеребелярної кори супроводжується виникненням потенційованого впливу щодо пригнічення активного уникнення, індукованого застосуванням МЕС. Подібні механізми потенціації можуть бути реалізовані за рахунок різних компонентів, що взаємно доповнюють один одного, — впливів на когнітивну функцію [3; 8]. Слід зазначити, що ЛВР здатний викликати корекцію когнітивної функції на відміну від більшості препаратів антиепілептичного ряду, які спричинюють її пригнічення [7; 8]. Штучна активація структур мозочка також покращує когнітивну функцію, що може реалізуватися за рахунок комплексного впливу утворень мозочка на функціональний стан нейромедіаторних і нейромодуляторних механізмів контролю збудливості кори головного мозку [10]. Встановлене потенціювання коригувальних впливів когнітивної функції за умов поєданого використання ЕС мозочка та ЛВР свідчать про перспективність застосування даного підходу в розробці нових методів лікування хворих на епілепсію, для яких порушення когнітивної функції є важливою проблемою, що знижує якість життя хворих.

## Висновки

1. Максимальний електрошок пригнічує активне уникнення умовних подразників у щурів, яке спостерігається у відповідь на електричне подразнення за допомогою «електричної підлоги».

2. Леветирацетам та ЕС палеоцеребелярної кори додозалежним чином частково відновлюють у щурів здатність до активного уникнення в післянападному періоді та, навпаки, гальмують у інтактних щурів.

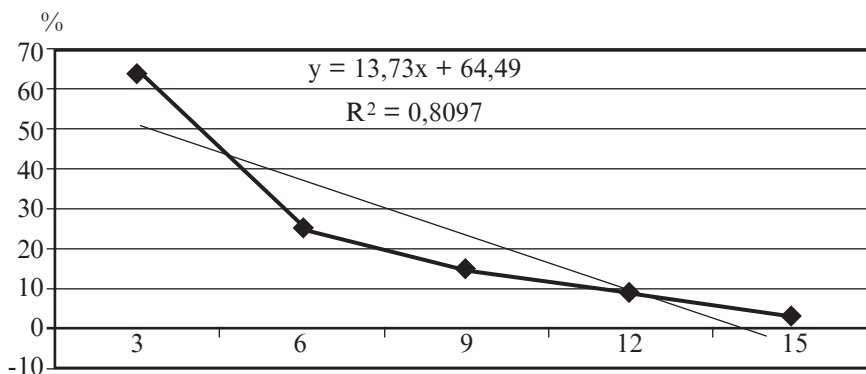


Рис. 1. Ізоболограма результатів поєданого застосування електроstimуляції палеоцеребелярної кори та леветирацетаму щодо запобігання активному уникненню щурів у тесті з «електричною підлогою»: за віссю абсцис — кількість ЕС мозочка, які відповідають 20,0, 40,0, 60,0 та 80,0 % від визначеної середньоєфективної (ED<sub>50</sub>) кількості стимуляцій; за віссю ординат — перерозрахована величина середньоєфективної дози леветирацетаму. Наведені рівняння регресії для ізоболографічної кривої та лінія тренду



3. Сумісне застосування ЛВР та ЕС палеоцеребелярної кори характеризується потенційованим характером ефекту впливу на активне уникнення у інтактних щурів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Андронаті С. А. Механізм дії анксиолітичних протисудорожних і снотворних засад / С. А. Андронаті, А. С. Яворський, В. М. Чепелев. – К. : Наукова думка, 1988. – 256 с.

2. Леветирацетам змінює характер аудіогенного рухливого відгуку крыс лінії Вистар і лінії Крушинського — Молодиної / Л. Маликова, І. Федотова, Н. Сурина [і др.] // Експериментальна і клінічна

фармакологія. – 2010. – Т. 73, № 7. – С. 2–5.

3. *Cerebellar neurocognition: insights into the bottom of the brain* / H. Bailieux, H. J. DeSmet, P. F. Paquier [et al.] // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2008. – Vol. 110, N 8. – P. 763–773.

4. *Isoboles* / ed. by S. E. de Jongh // *Quantitative Methods in Pharmacology*. – N. Y. : Interscience Publishers Inc., 1961. – P. 318–327.

5. *Fellows E. J. Conditioned avoidance response in psychotropic drugs* / E. J. Fellows, L. Cook ; eds. S. Gourattini, Ghetti V. Elsevier. – Amsterdam, 1982. – 396 p.

6. *The maximal electroshock seizures (MES) model in the preclinical assessment of potential new antiepileptic drugs* / M. M. Castel-Branco, G. L. Alves, I. V. Figueiredo [et al.] // *Methods Find. Exp.*

*Clin. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 31, N 2. – P. 101–106.

7. *Neurocognitive effects of brivaracetam, levetiracetam, and lorazepam* / K. J. Meador, A. Gevins, P. T. Leese [et al.] // *Epilepsia*. – 2011. – Vol. 52, N 2. – P. 264–272.

8. *Park S. Cognitive effects of antiepileptic drugs* / S. Park, S. H. Kwon // *J. Clin. Neurol.* – 2008. – Vol. 4. – P. 99–106.

9. *Stoodley C. J. The cerebellum and cognition: evidence from functional imaging studies* / C. J. Stoodley // *Cerebellum*. – 2012. – Vol. 11, N 2. – P. 352–365.

10. *Transcranial magnetic stimulation of the cerebellum* / E. Minks, M. Kopicova, R. Marecek [et al.] // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky. – Czech Repub., Olomouc*, 2010. – Vol. 154, N 2. – P. 133–139.

УДК 616.33-002.44-084

Т. М. Муратова

#### ВПЛИВ ЕЛЕКТРИЧНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ ПАЛЕОЦЕРЕБЕЛЯРНОЇ КОРИ ТА ЛЕВЕТИРАЦЕТАМУ НА ПОВЕДІНКУ АКТИВНОГО УНИКНЕННЯ ЩУРІВ

Викликані максимальними електрошоковими судомами пригнічення активного уникнення електричних подразнень у інтактних щурів, усувалося під впливом леветирацетаму та електричного подразнення (100 Гц) палеоцеребелярної кори. Середньоефективна доза (ED<sub>50</sub>) ЛВР за цих умов дорівнювала 179,6 мг/кг. Середньоефективна кількість сеансів ЕС палеоцеребелярної кори, яка усувала МЕС-викликані пригнічення реакцій уникнення у половини щурів, становила 15,4. На тлі використання ЕС визначена середньоефективна доза ЛВР була в 4,25 рази меншою порівняно з такою, яка визначалася щодо зазначеного показника при самостійному застосуванні ЛВР. Поєднане застосування препаратів викликало сумарний ефект.

**Ключові слова:** леветирацетам, максимальні електрошокові судоми, активне уникнення, ізоболографічний метод.

UDC 616.33-002.44-084

T. M. Muratova

#### THE INFLUENCE OF PALEOCEREBELAR CORTEX ELECTRICAL STIMULATION AND LEVETIRACETAM UPON AVOIDANCE BEHAVIOR IN RATS

The inhibition of active avoidance, which was induced by maximal electroshock (MES) seizures, have been successfully blocked by levetiracetam and electrical stimulation (ES) of paleocerebellar cortex (100 Hz). ED<sub>50</sub> of levetiracetam, which protected active avoidance in 50% of rats in post-MES period was 179.6 mg/kg, i. p., while number of cerebellar ES which caused the similar effect was 15.4 trials. Under condition of ES of paleocerebellum (6 trials of ES) was followed by reduction of levetiracetam ED<sub>50</sub> by 4.25 times pertained to value determined for single levetiracetam usage. Combined usage of ES and levetiracetam revealed potentiative character of action.

**Key words:** levetiracetam, maximal electroshock seizures, active avoidance, isobolographic method.

УДК 616.61-085.835.3:611.6:612.46.15]-092.9

О. С. Федорук, д-р мед. наук, проф.,  
В. В. Візнюк

## ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ МОРФОЛОГІЧНОГО ТА БІОХІМІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК ТВАРИН ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ОЗОНОТЕРАПІЇ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

### Вступ

Сьогодні у тактиці ведення хворих на сечокам'яну хворобу, яка ускладнена пієлонефритом, не завжди дотримуються прин-

ципів визначення ступеня оклюзії сечовода, відсутній оптимальний діагностичний алгоритм, розробка та подальше впровадження в клініку якого дозволять у найкоротший термін провести

вичерпну діагностику наявних ускладнень з дотриманням принципу пріоритетності в лікуванні таких хворих при використанні дистанційної ударно-хвильової літотрипсії та озонотерапії [1; 7].

Характер патологічних змін, що відбуваються, при гострому пієлонефриті, в основному, досліджений і широко висвітлений у літературі [2]. Однак є низка закономірностей, які слід відмітити в контексті зіставлення клінічних проявів з результатами експериментальних досліджень морфологічних груп, де як лікувальний метод використовували озонотерапію. У цьому разі необхідно виділити зміни, що відбуваються у різних відділах нефрону та інтерстиціальної тканині нирки.

Відомі дані про сприятливий вплив озону на ушкоджені структури тканин після розвитку гострих процесів, показана ефективність методу озонотерапії для відновлення функціонального стану печінки, отримані рекомендації з вибору раціональних діапазонів ефективних доз озону, встановлені детоксикаційні ефекти озонотерапії при лікуванні гострих інфекційно-запальних ускладнень [3; 6].

Вивчення морфофункціонального стану й ультраструктурних механізмів перебігу гострого пієлонефриту в клінічних умовах у повному обсязі є неможливим, тому нами проведені експериментальні дослідження з відтворення захворювання в експерименті.

**Мета** дослідження — оцінити в експерименті вплив проведення озонотерапії на морфофункціональні та біохімічні показники нирок за наявності пієлонефриту.

#### **Матеріали та методи дослідження**

На 33 статевозрілих щурах створена експериментальна модель гострого пієлонефриту. Для моделювання запального процесу у вигляді пієлонефриту використовували методичні підходи П. І. Ремезова (1960).

Спосіб експериментального моделювання гострого пієлонефриту у тварин полягав у проведенні оперативного втручання, що імітує обструкцію верхніх сечових шляхів з подаль-

шим їхнім інфікуванням збудниками гострого пієлонефриту (*E. coli* — 2,5–108 КУО/мл). Методика операції полягала в такому. Під кетаміновим наркозом тваринам виконували серединну лапаротомію, після чого пересікали обидва сечоводи та імплантували їх на бічні поверхні передньої черевної стінки з метою контролю за виділенням сечі. У просвіт одного з сечоводів вводили тонкий катетер фірми Braun для створення обструкції нирки з попереднім уведенням у лоханку по катетеру суспензії мікобактерій *E. coli* у концентрації 1,5–2,5 КУО/мл.

Відкриту біопсію нирки здійснювали на 2-гу–3-тю добу після операції, а нефректомію — на 9–10-ту добу із серединного доступу. У контрольній групі щурів нефректомію виконували для порівняльного морфологічного дослідження інтактної нирки. Використання моделі гострого пієлонефриту реалізовано для створення типових клінічних умов, що мають прикладне практичне значення при виконанні дистанційної літотрипсії.

Залежно від ступеня тяжкості перебігу гострого пієлонефриту застосування озонотерапії та термінів виведення з експерименту тварини були розподілені на п'ять груп:

1-ша — відтворення гострого пієлонефриту (вивчення біохімічних показників, відкрита біопсія нирки на 3-тю–4-ту добу після операції для морфологічного дослідження);

2-га — відтворення гострого пієлонефриту (вивчення біохімічних показників, нефректомія на 9–10-й день після операції);

3-тя — відтворення гострого пієлонефриту в комплексі з озонотерапією (вивчення біохімічних показників, відкрита біопсія нирки на 3-тю–4-ту добу після операції для морфологічного дослідження);

4-та — відтворення гострого пієлонефриту в комплексі з озонотерапією (вивчення біохімічних показників, нефректомія на 9–10-й день після операції);

5-та — контрольна група (здорові інтактні тварини, у яких гострий пієлонефрит не відтворювали).

Усього виконано 61 операцію.

Методика озонowego впливу на експериментальних тварин виглядала так. Як носія озону обрано ізотонічний розчин хлориду натрію. Концентрація озону в розчині для внутрішньовенного введення не перевищувала 500 мкг/л у 100,0 мл розчину. Кількість інфузій озонowanego розчину на одну тварину становила 5 сеансів.

Проведено патоморфологічне дослідження структурно-функціональних компонентів нирок при гострому пієлонефриті у щурів та визначення терапевтичного ефекту озонотерапії в експерименті контрольної групи. Результати порівнювали з показниками дослідних щурів для визначення вихідного стану паренхіми. Нирки вилучали під час нефректомії у тварин на 3-тю і 10-ту доби після модельного експерименту.

Ультратонкі зрізи виготовляли на ультрамікромомі УМТП-6 «ЛОМО», монтували на електродітичні сіточки і після контрастування цитратом свинцю досліджували під електронним мікроскопом ЕМБ-100 БР при напрузі 75 кВ. Збільшення підбирали адекватне цілям дослідження, воно коливалося в межах 25 000–60 000× і визначалося за струмом проміжної лінзи на основі графіків, що додаються до приладу.

Прояви ендогенної інтоксикації, пов'язані з наявністю інфекційно-запального процесу в нирках, оцінювали при порівнянні показників молекул середньої маси, сечовини і креатиніну плазми крові, порушень електrolітного балансу, наявності метаболічного ацидозу, переважання анаеробного метаболізму на підставі загальної лактатдегідрогенази (ЛДГ) крові та сечі, а також її ізоферментів.

Отримані дані обробляли із застосуванням методів варіацій-

ної статистики. При цьому обчислювали критерій Стьюдента для різних груп лабораторних тварин.

### Результати дослідження та їх обговорення

Оскільки тригером розвитку інфекційно-запального процесу в нирці є порушення пасажу сечі за наявності в ній патогенної мікрофлори, вивчення стану гемодинаміки, метаболізму та морфофункціонального стану нирок тварин вивчали на 3-тю–4-ту і на 9-ту добу після сумарного впливу даних факторів.

Характеризуючи дані, отримані при дослідженні морфоструктур нирки в групі порівняння при розвитку гострого пієлонефриту, відмітили, що ці дані типові й описані в літературі [4; 5]. Після розвитку гострого запального процесу в нирці виникають значні дифузні інфільтрати з нейтрофілів у мозковому шарі, безліч білкових циліндрів у просвіті дистальних каналців. Різко виражений проміжний набряк з розривами базальних мембран дистальних каналців, проявами вираженої гідропічної вакуольної дистрофії. При електронно-мікроскопічному дослідженні у дистрофічно змінених нефроцитах спостерігаються відсутність гранул глікогену, гомогенізація вмісту мітохондрій, зменшення їхніх розмірів і кількості. У кірковому шарі відмічається зона крововиливів на 1-шу–3-тю добу: у групі без застосування озону вона становила  $(3,660 \pm 0,005) \%$  площі, а в групі з проведеною озонотерапією —  $(1,730 \pm 0,003) \%$  ( $p < 0,01$ ). Осередки некрозу відповідно займали  $(5,360 \pm 0,007) \%$  і  $(1,720 \pm 0,002) \%$  ( $p < 0,001$ ).

Інфільтрація у групі з використанням озону охоплювала вірогідно більшу площу, ніж без нього —  $(4,050 \pm 0,006) \%$  і  $(0,540 \pm 0,001) \%$  відповідно ( $p < 0,001$ ).

Розбіжності площею осередків проліферації у цих групах не мали статистичної значущості через малу абсолютну різницю:

$(1,040 \pm 0,003) \%$  і  $(0,890 \pm 0,001) \%$  відповідно ( $p > 0,05$ ).

Аналогічно осередки склерозу на 1-шу–3-тю добу в групі без застосування озону займали  $(0,920 \pm 0,001) \%$  площі, а з використанням —  $(1,170 \pm 0,002) \%$  ( $p > 0,05$ ).

У мозковому шарі щодо ділянок з осередками крововиливів спостерігалася статистично значуща різниця між групою без застосування озону —  $(6,780 \pm 0,008) \%$  і групою з озоновим впливом —  $(2,060 \pm 0,004) \%$  ( $p < 0,001$ ).

Різниця між ділянками з осередками некрозу мала високе статистичне значення —  $(1,890 \pm 0,002) \%$  для групи тварин, яким застосовували озонотерапію проти  $(5,630 \pm 0,007) \%$  без неї ( $p < 0,001$ ).

Площа осередків проліферації, навпаки, дещо збільшилася під впливом озонотерапії: від  $(0,790 \pm 0,001) \%$  до  $(1,090 \pm 0,003) \%$  відповідно ( $p > 0,05$ ).

Площа ділянок склерозування тканин нирок різнилася значніше:  $(3,110 \pm 0,005) \%$  і  $(4,360 \pm 0,007) \%$  відповідно.

У проміжку від 3-ї до 7-ї доби, що відповідає розвитку піка запального процесу, різниця у кірковому шарі нирок між групами з озоновим впливом і без нього була найбільш вираженою.

У кірковому шарі ділянки крововиливів зменшилися під впливом озонотерапії майже в півтора рази — від  $(1,390 \pm 0,002) \%$  до  $(0,940 \pm 0,002) \%$  ( $p < 0,01$ ). Зони некрозу реагували аналогічно —  $(8,870 \pm 0,009) \%$  і  $(2,880 \pm 0,004) \%$  відповідно ( $p < 0,001$ ).

Ділянка запального інфільтрату збільшилася з  $(4,860 \pm 0,008) \%$  у контрольній групі до  $(9,580 \pm 0,009) \%$  у групі із застосуванням озонотерапії ( $p < 0,001$ ).

Осередки проліферації у кірковому шарі нирок під впливом озону також зростали — від  $(3,900 \pm 0,005) \%$  до  $(7,78 \pm 0,01) \%$  ( $p < 0,001$ ).

У мозковому шарі ділянки крововиливів і некрозу зміню-

валися так: зменшилися в розмірах більше ніж у 3,5 рази —  $(3,820 \pm 0,005) \%$  у контрольній групі до  $(1,010 \pm 0,001) \%$  у групі, у якій застосовувалася озонотерапія, а ділянки некрозу зменшилися відповідно від  $(9,340 \pm 0,009) \%$  до  $(3,040 \pm 0,003) \%$  ( $p < 0,001$ ).

Площа ділянок проліферації тканин нирок у групі тварин, яким застосовували озонотерапію, змінювалася від  $(2,130 \pm 0,007) \%$  до  $(7,37 \pm 0,01) \%$  з великим ступенем вірогідності ( $p < 0,001$ ).

Утворення ділянок склерозування тканини нирки за впливу озонотерапії, навпаки, збільшилося неістотно: від  $(7,041 \pm 0,008) \%$  у контрольній експериментальній групі до  $(9,020 \pm 0,006) \%$  у групі, у якій проводилася озонотерапія, хоча зміни мали незначну статистичну вірогідність ( $p < 0,05$ ).

Терміни 7–10 діб після проведення озонотерапії характеризувалися згасанням запальних реакцій та зростанням репаративних процесів, що цілком підтверджується статистичними даними.

Більш помітно застосування озонотерапії впливало на утворення сполучної тканини. У групі тварин, яким не проводили озонотерапію, ділянка займала площу  $(8,96 \pm 0,01) \%$ , а з озонотерапією —  $(10,23 \pm 0,01) \%$  ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, застосування озонованих розчинів при гострому пієлонефриті в експерименті знижує деструктивні та підсилює проліферативні процеси в нирці.

Застосування озонованих розчинів при розвитку модельного гострого пієлонефриту позначилося на рівні вмісту сечовини і креатиніну в крові. Внаслідок застосування озонотерапії вміст сечовини на 3-тю–4-ту добу після операції збільшився на 63 % від вихідного рівня —  $(4,96 \pm 0,55) \text{ ммоль/л}$  проти  $(8,10 \pm 0,74) \text{ ммоль/л}$ , а креатиніну — на 79 % —  $(0,0570 \pm 0,0038) \text{ ммоль/л}$  проти  $(0,102 \pm 0,005) \text{ ммоль/л}$  ( $p < 0,05$ ). Різни-



**Показники гемостазу та проявів ендогенної інтоксикації  
за наявності експериментального пієлонефриту  
і на тлі проведення озонотерапії**

Показник	Вихідний рівень	3-тя–4-та доба	p	9–10-та доба	p
Молекули середньої маси, МО	0,121± ±0,012	0,176± ±0,072	<0,05	0,168± ±0,018	<0,05
Сечовина крові, ммоль/л	4,96±0,55	8,10±0,74	<0,05	6,80±0,71	<0,05
Креатинін крові, ммоль/л	3,80±0,17	4,02±0,17	>0,05	3,90±0,17	>0,05
Калій, ммоль/л	127,8±2,7	130,00±2,35	>0,05	128,40±2,64	>0,05
Натрій, ммоль/л	7,23±0,01	7,27±0,04	>0,05	7,32±0,02	>0,05
pH крові	-7,68±0,44	-7,83±0,68	>0,05	-6,16±0,88	<0,05
BE, ммоль/л	18,70±0,15	19,13±0,48	>0,05	21,02±0,67	<0,05
AB, ммоль/л	205,7±18,3	229,2±11,9	>0,05	210,6±12,6	>0,05
АлАТ, ммоль/л	120,5±14,5	138,8±6,6	>0,05	125,9±9,1	>0,05
АсАТ, ммоль/л	27,92±1,47	25,88±0,99	>0,05	24,32±1,49	>0,05
Альбумін, г/л	1,17±0,11	1,07±0,11	>0,05	0,72±0,16	<0,05
А/Г	52,77±2,11	51,35±1,49	>0,05	50,38±5,19	>0,05

*Примітка.* У табл. 1, 2: вірогідність результатів при  $p < 0,05$ .

ця між групою порівняння та експериментальною групою сягала 111 і 67 % відповідно, причому рівні сечовини та креатиніну не виходили за межі норми (табл. 1).

Пул молекул середньої маси у ранньому післяопераційному періоді зростав незначно порівняно з контрольною групою (на 45 %), на 9–10-ту добу відмічена тенденція до зниження пулу цих молекул з (0,176±±0,072) до (0,168±0,018) МО. Різниця величини пулу молекул середньої маси між двома групами порівняння наприкінці спостереження становила 162 % ( $p < 0,05$ ).

На тлі проведення озонотерапії відмічено нівелювання вихідного метаболічного ацидозу з нормалізацією показників у дослідній групі. До 9–10-ї доби після операції pH крові сягав рівня 7,32±0,02.

Таким чином, застосування озонотерапії не тільки запобігає розвитку декомпенсованого ацидозу після розвитку гострого пієлонефриту, а і сприяє ліквідації вихідного ацидозу та нормалізує кислотно-основний стан в організмі.

Позитивний ефект озонотерапії виявлено і щодо функції печінки. Так, на 3-тю–4-ту добу після операції та застосування озонотерапії в післяопераційному періоді немає вірогідних змін вмісту білка — (51,35±1,49) г/л і альбумінів — (25,88±0,99) г/л, а альбуміно-глобуліновий коефіцієнт (А/Г) дорівнює 1,07±0,11. На 9–10-ту добу після операції вірогідних змін у показниках вмісту загального білка й альбуміну крові не відбулося.

Більш значне зниження зафіксовано в А/Г коефіцієнта — з 1,07±0,11 до 0,72±0,16 (36,7 %) на 9–10-ту добу ( $p < 0,05$ ). Очевидно, ці зміни можна пояснити втратою альбумінів із сечею внаслідок недостатньо повного відновлення структури нефрона та процесів склерозування паренхіми, а також неповноцінним харчуванням тварин, що знаходяться на загальному режимі.

При дослідженні ферментативної активності трансаміназ АсАТ, АлАТ відзначається підвищення вмісту на 15 і 11 відповідно на 3-тю–4-ту добу від вихідного рівня. До 9–10-ї доби після операції активність АсАТ і АлАТ знаходиться на рівні вихідних даних. При вивченні рівня активності ЛДГ крові та сечі, її ізоферментів після операції та озонотерапії встановлено, що рівень гліколізу після розвитку інфекційно-запального процесу в нирках не підвищується, також не змінюються відсоткові співвідношення ізоферментів, що містять Н- і М-субодиниці, порівняно з контрольною групою.

Так, на 3-тю і 9-ту доби після розвитку гострого пієлонефриту pH крові дорівнював 7,13±±0,01, а дефіцит буферних основ — лише (13,16±1,56) ммоль/л. Концентрація бікарбонатів у ці ж терміни становила (12,38±±1,22) і (16,64±0,48) ммоль/л, що свідчить про виражений метаболічний ацидоз і потребує проведення корекції.

Вихід мембранних ферментів із клітини свідчить про порушення структурної та бар'єрної

функції мембран клітини і є одним із критеріїв тяжкості патологічного процесу. Тому підвищення ЛДГ крові та сечі характерне як для ураження печінки, так і нирок. На 3-тю добу активність ЛДГ крові збільшилася на 110,7 % від вихідного рівня, а частка фракції ЛДП в ізоферментному спектрі — на 155,8 %. Відсотковий вміст інших фракцій ізоферментного спектра залишався приблизно однаковим. У сечі відзначалося більш виражене підвищення активності ізоферментного спектра ЛДГ, що містить М-субодиниці: ЛДГ4 — на 353,3 %, а ЛДГ3 — на 333,3 %. Ці зміни свідчать про превалювання анаеробних процесів, що відбуваються у нирковій тканині та характеризують тяжкість патологічного процесу (табл. 2).

Таким чином, оцінюючи весь комплекс даних, отриманих при дослідженні експериментального матеріалу, можна відзначити, що озонотерапія як метод лікування після розвитку гострого пієлонефриту запобігає розвитку деструктивних змін у нирковій тканині й обмежує зону ушкодження. Відбувається

Таблиця 2

Показники активності та ізоферментності спектра крові й сечі за гострого пієлонефриту та проведення озонотерапії в експерименті,  $M \pm m$

Показник	Вихідний рівень	3-тя–4-та доба	p	9–10-та доба	p
ЛГ крові, ммоль/л	1,218±0,200	1,667±0,220	<0,05	1,59±0,18	<0,05
ЛДГ1	0,43±0,06	0,613±0,070	<0,05	0,582±0,084	<0,05
ЛДГ2	0,329±0,590	0,454±0,051	<0,05	0,465±0,025	<0,05
ЛДГ3	0,214±0,010	0,274±0,018	<0,05	0,251±0,014	<0,05
ЛДГ4	0,122±0,010	0,163±0,011	<0,05	0,140±0,010	>0,05
ЛДГ5	0,183±0,012	0,180±0,010	>0,05	0,149±0,010	<0,05
ЛДГ сечі, ммоль/л	0,138±0,041	0,360±0,034	<0,05	0,184±0,040	<0,05
ЛДГ1	0,051±0,014	0,140±0,036	<0,05	0,068±0,050	<0,05
ЛДГ2	0,041±0,012	0,104±0,041	<0,05	0,055±0,015	<0,05
ЛДГ3	0,023±0,009	0,058±0,010	<0,05	0,03±0,01	<0,05
ЛДГ4	0,013±0,002	0,034±0,010	<0,05	0,018±0,005	<0,05
ЛДГ5	0,011±0,004	0,028±0,010	<0,05	0,013±0,002	<0,05

усунення мікроциркуляторних порушень в інтерстиції, що виявляється зменшенням набряку та запальної інфільтрації.

### Висновки

1. Розвиток гострого пієлонефриту в умовах експерименту супроводжується функціональним порушенням функції нирок, ступінь якого характеризується значним пригніченням гломерулярної фільтрації, олігурією, порушенням осморегуляції та концентрації сечі.

2. За розвитку ниркової недостатності при пієлонефриті у крові тварин зростає концентрація азотистих метаболітів, пулу середніх молекул, що відо-

бражає ступінь нагромадження недоокиснених високотоксичних продуктів протеолізу.

3. Прогресивне підвищення процесу гліколізу зі стимуляцією анаеробних ізоферментів ЛДГ формує стан нефрогенного ендотоксикозу, що посилює ішемічне ушкодження нирок.

4. Активізація процесів вільнорадикального окиснення ліпідів супроводжується пригніченням антиоксидантної системи захисту організму і корелює зі ступенем морфологічної дистрофії клубочкового і каналцевого апарату нирок.

5. Парентеральне введення озонованих розчинів при гострому пієлонефриті в експерименті

нормалізує гемодинаміку, ліквідує кисневу залежність ішемізованої тканини та сприяє стабілізації метаболізму клітин органел нирок.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Борисов В. В. Мочекаменная болезнь. Терапия больных камнями почек и мочеточников / В. В. Борисов, Н. К. Дзеранов. – М., 2011. – 88 с.

2. Деревянченко В. И. Острый пиелонефрит, вторичная артериальная гипертензия как осложнение дистанционной литотрипсии / В. И. Деревянченко, И. В. Воронин // Материалы Пленума правления Рос. о-ва урологов, Сочи, 28–30 апреля 2003 г. – М., 2003. – 123 с.

3. Зайцев В. Я. Определение дозы озона при системной озонотерапии / В. Я. Зайцев, В. И. Гибалов // Озон в биологии и медицине : материалы 2-й Украинско-российской науч.-практ. конф. – Одесса, 2004. – С. 20–21.

4. Моделирование острого пиелонефрита у животных различного вида / А. В. Лукьянов, В. Т. Долгих, Э. Г. Потиевский [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2006. – № 4. – С. 42–47.

5. Способ моделирования острого гнойного пиелонефрита / Л. А. Ситко, Б. А. Рейс, В. М. Никонов, А. В. Лукьянов // Бюл. федер. ин-та промышл. собственности. – 2002. – № 24, ч. II. – С. 369.

6. David A. Tolley Urolithiasis: update on stone management / A. David // Europ. Urology. – 2005. – Vol. 3, N 1. – P. 1–2.

7. Extracorporeal shock wave lithotripsy for distal ureteral calculi: what a powerful machine can achieve / W. W. Hochreiter, H. Danuser, M. Perrig, U. E. Struder // Urology. – 2003. – Vol. 169. – P. 878–880.

UDK 616.61-085.835.3:611.6:612.46.15]-092.9

О. С. Федорук, В. В. Візнюк

### ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ МОРФОЛОГІЧНОГО ТА БІОХІМІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК ТВАРИН ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ОЗОНОТЕРАПІЇ

Проаналізовані результати морфологічних і біохімічних досліджень нирок при гострому пієлонефриті та терапевтичний ефект озонотерапії в експерименті на шурах. Визначені зміни в тканинах нирок, які найчастіше ушкоджуються за ускладненого гострого пієлонефриту. Доведена доцільність використання озонотерапії для лікування інфекційно-запальних захворювань нирок і найбільш виправдане раннє включення її в післяопераційний лікувальний комплекс.

**Ключові слова:** морфологічні зміни нирок, озонотерапія, сечокам'яна хвороба.

UDC 616.61-085.835.3:611.6:612.46.15]-092.9

O. S. Fedoruk, V. V. Viznyuk

### COMPARATIVE ANALYSIS OF MORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL STUDIES OF RENAL FUNCTION OF ANIMALS UNDER OZONE THERAPY

There were analyzed the experiment results of the morphological and biochemical studies of the kidneys with acute pyelonephritis, and the therapeutic effect of ozone therapy at experiments on rats. The changes in the renal tissue are revealed, most often damaged at acute complicated pyelonephritis. The expediency of ozone therapy in the treatment of infectious-inflammatory diseases of the kidney and its inclusion in the early postoperative medical complex were proven.

**Key words:** morphological and functional changes in the kidneys, ozone therapy, urolithiasis.



## ЗВ'ЯЗОК МІЖ ЕКСПРЕСІЄЮ мРНК ІЗОФОРМ ЦИТОХРОМУ Р-450 У СІМ'ЯНИКАХ І ФЕРТИЛЬНІСТЮ ЩУРІВ ЗА УМОВ ОКРЕМОГО ТА СУМІСНОГО ВВЕДЕННЯ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ЗАСОБІВ

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Київ

Чоловіча репродуктивна система — одна з основних мішеней токсичної дії хімічних речовин, що надходять до організму не тільки з навколишнього середовища, але і в результаті шкідливих звичок (тютюнокуріння, алкоголізм) або хіміотерапії. Значна кількість хімічних речовин набуває токсичних властивостей через метаболічну активацію із залученням цитохрому Р-450, що призводить до продукування інтермедіатів і активних форм кисню, здатних ушкоджувати життєво важливі макромолекули клітин, такі як ДНК або протеїни. Крім того, токсична біоактивація ксенобіотиків може шкідливо позначитися на процесах ендокринної регуляції [1].

У сім'яниках ссавців наявні дві групи цитохромів Р-450: стероїдогенні, залучені до синтезу андрогенів, та ензими, що беруть участь у метаболізмі ендогенних і екзогенних ліпофільних сполук [2]. Основними ізоформами цитохрому Р-450, залученими до метаболізму ксенобіотиків, у людини є СYP1A1, СYP1A2, СYP1B1, СYP2A6, СYP2B6, СYP2C8, СYP2C9, СYP2C19, СYP2D6, СYP2E1, СYP3A4, СYP3A5, СYP3A7 і СYP4A11. Більшість із них експресується не тільки у печінці, а й у сім'яниках і, мабуть, безпосередньо там бере участь у біотрансформації хімічних речовин [3].

Раніше нами було показано, що протитуберкульозні лікарські засоби (ПТЛЗ) І ряду — етамбутол (ЕТ), піразинамід (ПР), ізоніазид (ІЗН) і рифампіцин (РИФ), введені одночасно, викликали значну модуляцію експресії мРНК СYP2E1, СYP3A2 та СYP2C23 у сім'яниках білих щурів [4]. Зроблено припущення, що модуляція експресії генів і, можливо, зміни активності СYP2E1, СYP3A2 та СYP2C23 у сім'яниках за умов дії ПТЛЗ можуть відігравати певну роль у патогенезі порушень чоловічої репродуктивної функції [4]. Наразі вплив кожного із застосованих препаратів на експресію мРНК цитохромів Р-450 у сім'яниках і зв'язок зі зниженням фертильності не з'ясовано.

**Мета** роботи — порівняти вплив ЕТ, РИФ, ІЗН і ПР за умов їх окремого та сумісного введення на експресію мРНК СYP2E1, СYP3A2 та СYP2C23 у сім'яниках білих щурів, а також визначити кореляційні зв'язки між станом експе-

сії генів даних ізоензимів та рівнем продукції сперматозоїдів.

### Матеріали та методи дослідження

Субстанції ЕТ, ІЗН, РИФ і ПР були надані ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

У дослідженнях використовували щурів-самців лінії Вістар із початковою масою тіла 150–170 г, наданих ПП «Біомодельсервіс» (Київ). Щурів утримували в стандартних умовах віварію з вільним доступом до корму та води. План досліджень розглянуто і схвалено комітетом із біоетики ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», у роботі дотримувалися процедур, пов'язаних із гуманним поводженням із тваринами та їхнім використанням у експериментах.

Шість груп щурів-самців (по 12 особин у кожній) було сформовано за методом рандомізації: 1-ша — внутрішньошлункове сумісне введення ПТЛЗ в 1 % крохмальному гелі; 2-га — застосування ЕТ; 3-тя — введення РИФ; 4-та — застосування ІЗН; 5-та — введення ПР; 6-та — контроль (внутрішньошлункове введення 1 % крохмального гелю). Вводили ПТЛЗ у дозах, що застосовують у клініці для короткотермінової комбінованої терапії туберкульозу [5] з урахуванням коефіцієнта видової чутливості [6]: ЕТ — 155 мг/кг, РИФ — 74,4 мг/кг, ІЗН — 62 мг/кг, ПР — 217 мг/кг протягом 60 днів.

Через 60 днів повторних введень (період сперматогенезу з урахуванням терміну дозрівання сперматозоїдів у епідидимісі) щурів усіх груп парували з інтактними самицями (у співвідношенні самець : самиця — 1 : 2) протягом 14 днів (приблизно 2–3 естральних цикли). Тим же часом шурам-самцям продовжували застосовувати досліджувані препарати. Вплив препаратів на запліднювальну здатність щурів-самців визначали за величиною індексу, що виражається співвідношенням:

$$\frac{\text{Кількість вагітних самиць}}{\text{Кількість самиць, парованих із самцями}} \cdot 100.$$

Після закінчення терміну парування та через 24 год після останнього введення протитуберку-

льозних засобів самців під легким ефірним наркозом піддавали евтаназії дислокацією шийних хребців. Після цього виділяли епідидиміси для підрахунку кількості сперматозоїдів у камері Горяєва та сім'яники для оцінки рівня експресії ізоформ цитохрому P-450 методом зворотнотранскрипційної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Зразки сім'яників (50 мг) швидко заморожували в рідкому азоті та зберігали при  $-80^{\circ}\text{C}$  до виділення мРНК. Екстракцію сумарної мРНК проводили з використанням TRI-Reagent (Sigma, США). Синтез кДНК виконували із застосуванням реактивів і протоколу фірми "Fermentas" (Німеччина). Склад реакційної суміші для ПЛР, праймери, специфічні для ПЛР, ампліфікації генів CYP2E1 (форвард 5'-СТТССГССАГТ-ГТТССАС-3' та реверс 5'-СССАТАТСТСАГАТ-ТТГТГС-3'); CYP3A2 — ортолог CYP3A4 (форвард 5'-ТАСТАСААГССГТТАГССАГ-3' та реверс 5'-СТТГССТГТСТССГСССТТТ-3'); CYP2C23 — ортолог CYP2C19 і CYP2C9 (форвард 5'-GATGCTGTCTTCCGTCATGC-3' та реверс 5'-GТААТАГССТТГАТГТСААГ-3'), а також протоколи ампліфікації були такими ж, як у попередній роботі [4]. Для внутрішнього контролю проводили ПЛР із праймерами  $\beta$ -актину, що має постійний рівень експресії у різних тканинах ("housekeeping gene"): форвард 5'-GCTCGTCGTCGACAACGGCTC-3' та реверс 5'-СААА-САТГАТСТГССГТСАТСТТСТ-3'. Усі праймери були синтезовані компанією "Metabion" (Німеччина). Для ампліфікації використовували термоциклер MyCycler (BioRad, США). Електрофорез продуктів ПЛР (CYP2E1 — 744 п. н., CYP2C23 — 252 п. н., CYP3A2 — 349 п. н. і  $\beta$ -актин — 353 п. н.) проводили у 2 % агарозному гелі. Гелі забарвлювали розчином бромового етидію, візуалізували в УФ-світлі, фотографували за допомогою системи GelDoc (BioRad, США), аналізували в системі Quantity One BioRad System (США) та виражали в умовних одиницях (відношення вмісту мРНК ізоензимів цитохрому P-450 до вмісту мРНК  $\beta$ -актину).

Дані подавали як середнє значення  $\pm$  похибка середнього ( $M \pm m$ ). Статистичний аналіз результатів експерименту проводили з використанням однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Різницю між досліджуваними показниками вважали статистично вірогідною при значенні  $p < 0,05$ . Для оцінки взаємозв'язку між дослідженими показниками застосовували коефіцієнт кореляції Пірсона.

### Результати дослідження та їх обговорення

Інформація про ензими, які беруть участь в екстрапечінковому метаболізмі ксенобіотиків, є вкрай важливою для визначення потенційних токсичних ефектів на органи мішені. Найзначніший внесок у метаболізм лікарських засобів на-

лежить ізоформам CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C28, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 [7]. Сьогодні дані щодо їхньої участі у механізмах розвитку патологій чоловічих репродуктивних органів, викликаних експозицією ксенобіотиків, є фрагментарними [8].

Нами досліджено вплив ПТЛЗ, за умов їх сумісного й окремого введення, на рівень експресії мРНК трьох ізоформ цитохрому P-450 (CYP2E1, CYP2C23, CYP3A2) у сім'яниках щурів.

Значного зростання експресії мРНК CYP2E1 у гонадах тварин після отримання РИФ і ПР не виявлено (рис. 1). Тим же часом спостерігалось значне підвищення експресії мРНК CYP2E1 після застосування ІЗН (у 28 разів), ЕТ (у 8,5 рази) та комбінації ПТЛЗ (у 19 разів). За сумісного введення ПТЛЗ не зазначено адитивного ефекту щодо рівня експресії CYP2E1, що, можливо, пояснюється конкурентними антагоністичними взаємовідносинами застосованих одночасно індукторів даної ізоформи — ЕТ та ІЗН.

Виявлено підвищення експресії CYP2C23 у сім'яниках щурів, що отримували ЕТ (у 2,2 разу), РИФ (в 1,8 разу) та ПР (в 1,9 разу), а у щурів, яким вводили ІЗН даний показник практично не відрізнявся від контролю (рис. 2). За умов застосування комбінації ПТЛЗ рівень експресії CYP2C23 перевищував контроль більше ніж удвічі.

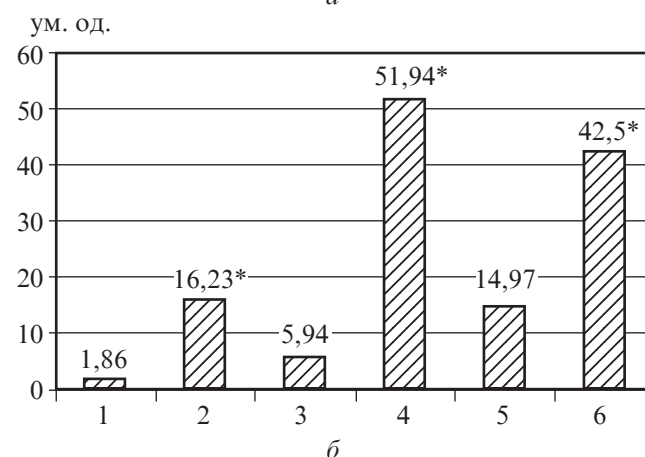
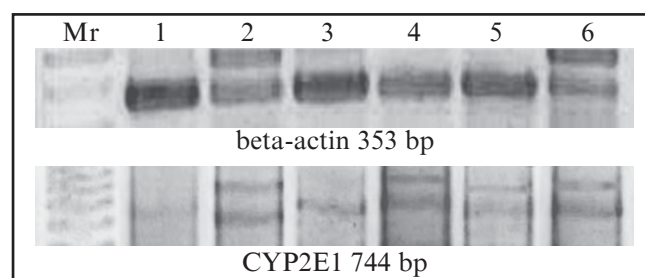


Рис. 1. Електрофореграма продукту ПЛР гена CYP2E1 у сім'яниках (а); відносний рівень експресії ізоформи CYP2E1 — інтенсивність піка  $\beta$ -актину взято за 100 % (б). На рис. 1–3: Mr — ДНК-маркер; 1 — контроль; 2 — ЕТ; 3 — РИФ; 4 — ІЗН; 5 — ПР; 6 — ПТЛЗ; \* —  $p < 0,05$  порівняно з контролем.

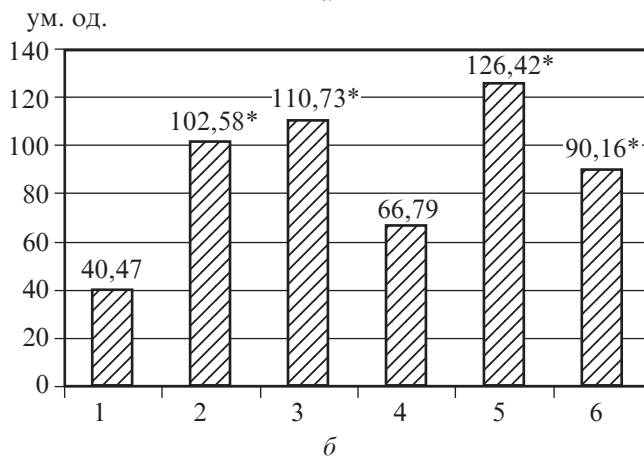
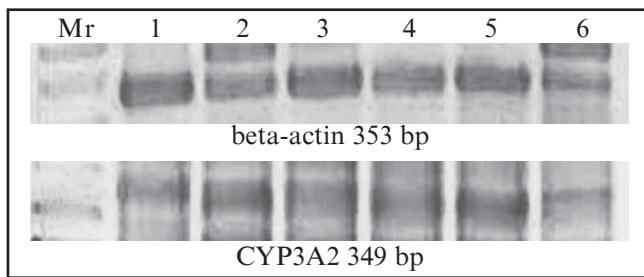


Рис. 2. Електрофореграма продукту ПЛР гена *CYP3A2* у сім'яниках (а); відносний рівень експресії ізоформи *CYP3A2* — інтенсивність піка β-актину взято за 100 % (б)

Результати дослідження експресії мРНК ізоформи *CYP3A2* у сім'яниках щурів, що отримували протягом періоду сперматогенезу ПТЛЗ у режимі окремого та сумісного введення, подані на рис. 3. Вони свідчать про зростання експресії даної ізоформи більше ніж удвічі порівняно з контролем у гонадах усіх піддослідних тварин, окрім тих, що отримували ІЗН.

Таким чином, з високою долею впевненості можна стверджувати, що ПТЛЗ і ряду чинили модулюючий вплив на експресію генів цитохромів Р-450 (*CYP2E1*, *CYP2C23*, *CYP3A2*) у сім'яниках щурів.

У ході спостереження за самцями щурів, яким щодня протягом періоду сперматогенезу вводили окремо або сумісно ПТЛЗ, не виявлено будь-яких відхилень у статевій поведінці тварин. Однак підрахунок кількості інтактних самиць, які завагітніли після парування з самцями дослідних груп, виявив значне зниження фертильності самців, які отримували комбінацію ПТЛЗ (табл. 1). З 12 парованих самиць завагітніла лише одна, тимчасом як у контролі індекс запліднювальної здатності становив 92 %. При оцінці індексу запліднювальної здатності тварин, яким вводили ПТЛЗ окремо, виявлено, що усі чотири застосованих препарати певною мірою знижували даний показник, але найбільше — безперечно, ІЗН (індекс — 66,67 %) та ЕТ (індекс — 33,33 %).

Дані щодо запліднювальної здатності узгоджувались із результатами мікроскопічного до-

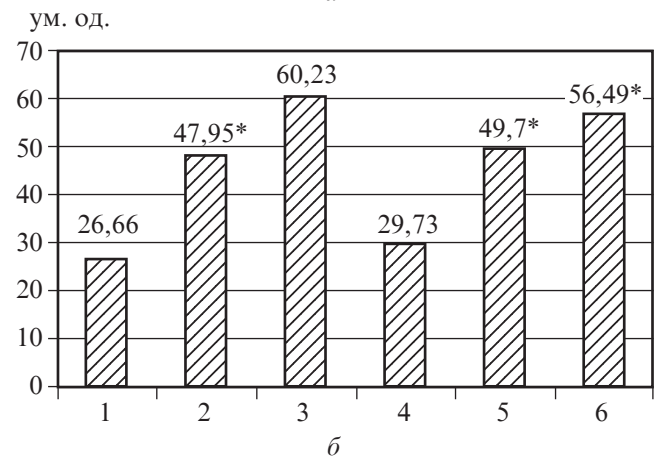
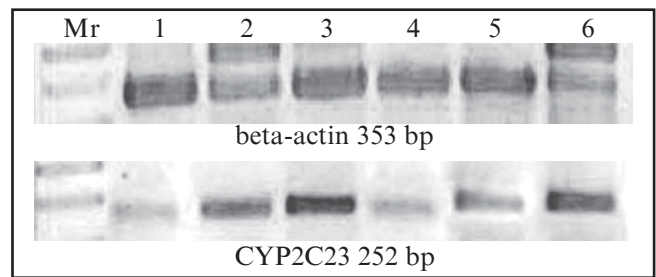


Рис. 3. Електрофореграма продукту ПЛР гена *CYP2C23* у сім'яниках (а); відносний рівень експресії ізоформи *CYP2C23* — інтенсивність піка β-актину взято за 100 % (б)

слідження епідидимальної суспензії, які показали, що за умов сумісного введення ПТЛЗ відбувалося зниження продукції статевих клітин сім'яниками на 68 % порівняно з тваринами контрольної групи (див. табл. 1). Даний ефект, оче-

Таблиця 1

**Індекс кількості сперматозоїдів і запліднювальна здатність щурів-самців за умов сумісного й окремого введення протитуберкульозних лікарських засобів**

Група самців	Кількість сперматозоїдів, млн/мл	Кількість парованих самиць	Кількість вагітних самиць	Індекс запліднювальної здатності
Контроль (крохмальний гель)	47,07±5,29	12	11	91,66
ЕТ, 150 мг/кг	15,58±2,34*	12	4	33,33
РИФ, 74 мг/кг	37,75±4,60	12	10	83,33
ІЗН, 62 мг/кг	32,31±3,44*	12	8	66,67
ПР, 217 мг/кг	34,08±6,03	12	10	83,33
Сумісне введення ПТЛЗ	15,21±1,83*	12	1	8,33

Примітка. \* —  $p < 0,05$  порівняно з контролем.



видно, може бути пов'язаний з ЕТ та ІЗН, оскільки за умов окремого введення ПТЛЗ саме після застосування цих препаратів спостерігалось зниження кількості сперматозоїдів відповідно у 2,9 та 1,5 рази порівняно з контролем (див. табл. 1). Привертає увагу той факт, що саме за умов введення даних препаратів відзначалося найбільше зростання експресії мРНК *CYP2E1* у сім'яниках щурів (див. табл. 1). Результати попарного кореляційного аналізу показали наявність негативною кореляції між кількістю сперматозоїдів і рівнем експресії гена *CYP2E1* у гонадах щурів, які отримували усі чотири ПТЛЗ ( $r=-0,87$ ) або ЕТ ( $r=-0,92$ ) та ІЗН ( $r=-0,98$ ).

Однак ми припускаємо, що модуляція експресії генів *CYP2C23* та *CYP3A2* у сім'яниках піддослідних щурів також могла позначитися на перебігу процесів сперматогенезу та, у кінцевому результаті, на кількості сперматозоїдів. Зокрема, іншими авторами було доведено зв'язок між поліморфізмом генів *CYP2C9* та *CYP2C19* у чоловіків і розвитком безплідності внаслідок експозиції 4-трет-октилфенолу [9]. Інтерес становлять дані щодо ключової ролі ізоформи *CYP3A1* у порушеннях сперматогенезу у щурів при застосуванні ефіру 2,2',4,4'-тетрабромодифенілу [10]. За умов введення ЕТ і чотирьох ПТЛЗ нами було показано наявність високої кореляції між відносним вмістом мРНК *CYP3A2* у сім'яниках і кількістю сперматозоїдів у епідидимальній суспензії ( $r=-0,71$  та  $r=-0,93$  відповідно) та слабкої кореляції між відносним вмістом мРНК *CYP2C23* і кількістю сперматозоїдів ( $r=-0,53$  та  $r=-0,36$  відповідно).

Проведений кореляційний аналіз дозволяє припустити, що в основі тестикулярної токсичності як ПТЛЗ, так і інших ксенобіотиків, які метаболізують у системі цитохрому Р-450, можуть лежати процеси, пов'язані зі змінами експресії генів певних ізоформ безпосередньо в сім'яниках. Незважаючи на те, що дія подібних токсикантів може бути спрямованою на різні структури чоловічих репродуктивних органів, завершальна відповідь, як правило, є неспецифічною, оскільки ушкодження одного з типів клітин тягне за собою каскад подій, які призводять до структурних змін і дисфункції інших частин системи [1]. Особливу увагу слід приділити *CYP2E1* та *CYP3A*, оскільки залежний від цих ізозимів метаболізм ксенобіотиків безпосередньо у чоловічих репродуктивних шляхах може спричинювати утворення токсичних інтермедіатів, здатних взаємодіяти з життєво важливими структурами клітин, і гіперпродукцію активних форм кисню з подальшим розвитком оксидативного стресу, порушенням процесів сперматогенезу та розвитком субфертильності.

### Висновки

Отже, ПТЛЗ І ряду за умов сумісного й окремого введення щурам в еквітерапевтичних дозах впливають на експресію генів цитохромів Р-450

— *CYP2E1*, *CYP3A2* та *CYP2C23* у сім'яниках. Модуляція експресії мРНК та, можливо, зміни активності *CYP2E1*, *CYP3A2* та *CYP2C23* у гонадах можуть бути залучені до патогенетичних механізмів розвитку чоловічої субфертильності. Серед чотирьох протитуберкульозних засобів, що застосовуються сумісно при лікуванні туберкульозу, найбільшу тестикулярну токсичність виявляють ІЗН та ЕТ.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані результати спонукають до подальших досліджень, оскільки відомо, що зростання експресії мРНК не завжди відбиває індукцію цитохромів Р-450 на рівні білка або активності. Для остаточних висновків щодо ролі ізозимів цитохрому Р-450 у патогенезі чоловічої безплідності необхідно провести комплексну оцінку показників, що характеризують стан репродуктивної функції самців лабораторних тварин в залежності від ступеня активації певних ізоформ у гонадах.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Bonde J. P.* Occupational causes of male infertility / J. P. Bonde // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* – 2013. – Vol. 20, N 3. – P. 234–239.
2. *Miller W.* The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders / W. Miller, R. Auchus // *Endocrine Reviews.* – 2011. – Vol. 32, N 1. – P. 81–151.
3. *Pavek P.* Xenobiotic-induced transcriptional regulation of xenobiotic metabolizing enzymes of the cytochrome P450 superfamily in human extrahepatic tissues / P. Pavek, Z. Dvorak // *Curr. Drug Metab.* – 2008. – Vol. 9, N 2. – P. 129–143.
4. *Вплив комбінації протитуберкульозних засобів на рівень експресії мРНК ізоформ цитохрому Р-450 у сім'яниках щурів та стан їх сперматогенного епітелію* / Г. М. Шаяхметова, Л. Б. Бондаренко, А. В. Матвієнко, В. М. Коваленко // *Одеський медичний журнал.* – 2012. – № 4. – С. 11–14.
5. *Jochi J. M.* Tuberculosis chemotherapy in the 21st century: Back to the basics / J. M. Jochi // *Lung India.* – 2011. – Vol. 28, N 3. – P. 193–200.
6. *Food and Drug Administration* [Electronic resource] // Guidance for Industry and Reviewers Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers US. Of Department of Health and Human Services, FDA, CDER and CBER. – Access mode : <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/02d-0492-gdl0001-voll.pdf>
7. *Zanger U. M.* Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation / U. M. Zanger, M. Schwab // *Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 138, N 1. – P. 103–141.
8. *Шаяхметова Г. М.* Роль ізоформ цитохрому Р-450 у механізмах токсичної дії ксенобіотиків на чоловічу репродуктивну функцію / Г. М. Шаяхметова // *Современные проблемы токсикологии.* – 2012. – № 2. – С. 28–35.
9. *Interactions between Urinary 4-tetr-Octylphenol Levels and Metabolism Enzyme Gene Variants on Idiopathic Male Infertility* / Y. Qin, M. Chen, W. Wu [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, N 3. – P. e59398.
10. *Cytochrome P450 3A1 Mediates 2,2',4,4'-Tetrabromodiphenyl Ether-Induced Reduction of Spermatogenesis in Adult Rats* / Z. Zhang, X. Zhang, Z. Sun [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8 (6). – P. e66301.

## ЗВ'ЯЗОК МІЖ ЕКСПРЕСІЄЮ мРНК ІЗОФОРМ ЦИТОХРОМУ P-450 У СІМ'ЯНИКАХ І ФЕРТИЛЬНІСТЮ ЩУРІВ ЗА УМОВ ОКРЕМОГО ТА СУМІСНОГО ВВЕДЕННЯ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ЗАСОБІВ

У реальних умовах організм піддається впливу значної кількості хімічних речовин. Визначення механізмів їхньої взаємодії з чоловічою репродуктивною системою є дуже важливим. Метою дослідження було порівняти вплив протитуберкульозних засобів (ПТЛЗ) — етамбутолу (ЕТ), рифампіцину, ізоніазиду (ІЗН) та піразинаміду, за умов їх окремого та сумісного введення щурам в еквітерапевтичних дозах, на експресію мРНК CYP2E1, CYP3A2 та CYP2C23 у сім'яниках, а також визначити кореляцію між даним показником й кількістю сперматозоїдів. При окремому введенні усі чотири ПТЛЗ знижували індекс запліднювальної здатності щурів-самців, але найбільше — ІЗН (на 24 %) та ЕТ (на 59 %). За умов сумісного застосування препаратів фертильність самців знижувалася на 84 % порівняно з контролем. Показано негативну кореляцію між кількістю сперматозоїдів у хвостовій частині епідидимісу та рівнем експресії ізоформ цитохрому P-450 у сім'яниках: за умов введення чотирьох ПТЛЗ — CYP2E1, CYP3A2, CYP2C23; за умов введення ЕТ — CYP2E1, CYP3A2 та ІЗН — CYP2E1. Модуляція експресії мРНК та, можливо, зміни активності CYP2E1, CYP3A2 та CYP2C23 у сім'яниках, можуть бути залучені до патогенетичних механізмів розвитку чоловічої субфертильності.

**Ключові слова:** експресія мРНК, цитохром P-450, сім'яники, фертильність щурів, протитуберкульозні засоби.

## CONNECTION BETWEEN CYTOCHROME P-450 mRNA ISOFORMS EXPRESSION IN TESTIS AND RAT'S FERTILITY UNDER CONDITION OF COMBINED AND SEPARATE ADMINISTRATION OF ANTITUBERCULOSIS DRUGS

Under real conditions great number of chemical agents act on organism simultaneously. Detection of their combined action on males' reproductive system is of special importance. Aim of our study was to compare action of antitubercular drugs (ATD) — ethambutol (ET), rifampicin (R), isoniazid (IZN) and pyrazinamid under their combined and separate administration in equitherapeutic doses on CYP2E1, CYP3A2 and CYP2C23 mRNA expression in rats' testis, as well as to determine correlation between this parameters and sperm number. It was detected the fertility index decrease under separate administration of all ATD, but the most of all — with IZN (by 24%) and ET (by 59%). Following ATD co-administration the male fertility decreased by 84% as compared with control. It have been shown the negative correlation between cauda epididymal sperm number and CYP isoforms mRNA expression level: CYP2E1, CYP3A2, CYP2C23 with ATD co-administration; CYP2E1, CYP3A2 with ET and CYP2E1 with IZN. Modulation of CYP2E1, CYP3A2 and CYP2C23 mRNA expression and, probably, their activity could be involved into pathogenetic mechanisms of male subfertility development.

**Key words:** RNA-expression, cytochrome P-450, testis, rat's fertility, antituberculosis drugs.

## УДК 612.73:611.664

А. П. Литвиненко,

О. А. Шепель, канд. біол. наук,

О. М. Калейнікова, канд. біол. наук

## ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ «МЕКСИДОЛ» НА СКОРОТЛИВІСТЬ МІОМЕТРІЯ ЦЕРВІКАЛЬНОГО ВІДДІЛУ МАТКИ У МИШЕЙ

*Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Київ*

Традиційний метод перфузії органа є популярним методом дослідження скоротливості міометрія *in vitro*, який може забезпечувати розшифрування механізмів токолітичних чи утеротонічних ефектів [1]. Відомо, що ритмогенні зони розташовані як в оваріальному, так і в цервікальному відділах міометрія [2], проте особливості їх скоротливості потребують подальшого вивчення.

Мексидол (3-окси-6-метил-2-етилпіридин сукцинат) належить до ліків з полікомпонентним спектром фармакологічних ефектів і мультифакторним ме-

ханізмом дії. Препарат характеризується антиоксидантними і мембранотропними властивостями: інгібує процеси перекисного окиснення ліпідів, підвищує активність антиоксидантних ферментів, активує енергетичний обмін клітини, покращує функціональну активність мітохондрій та ін. [3]. Мексидол широко застосовують у різних галузях медицини, однак сьогодні не вивчено вплив Мексидолу на функціональний стан органів репродуктивної системи.

**Мета роботи** — дослідити за використанням фазно-графічного аналізу вплив препарату

«Мексидол» на скоротливість міометрія цервікального відділу матки у мишей.

**Матеріали та методи дослідження**

Дослідження проведені на самках мишей лінії СВА (8 тиж., 16–18 г) з дотриманням усіх вимог щодо роботи з лабораторними тваринами (Міжнародна конвенція, Страсбург, 1986).

Досліджували чотири групи тварин:

І-ша — контроль (п'ятикратне введення фізіологічного розчину за схемою експерименту, наведеною у 3-й групі);



2-га — Мексидол (п'ятикратне внутрішньоочеревинне введення Мексидолу (100 мг/кг) за схемою експерименту);

3-тя — експериментальне імунне ушкодження яєчника (ЕІУЯ) (п'ятикратна імунізація білком алогенних яєчників — гомогенат яєчників білих безпородних мишей): перша ін'єкція підшкірно (2 мг білка на мишу масою 20 г) у повному ад'юванті Фрейнда (Sigma, США), друга — через 7 діб внутрішньовенно (0,5 мг), наступні — через дві доби на третю (0,75 мг; 1,0 мг; 1,4 мг), днем завершення імунізації вважали 7-му добу після останнього введення антигену; 4-та — Мексидол за умов ЕІУЯ (препарат вводили за годину до імунізації антигеном).

Відпрепаровану матку поміщали в 4 °С розчин Кребса такого складу (ммоль/л): NaCl — 120; KCl — 5,9; NaHCO<sub>3</sub> — 15,5; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> — 1,2; MgCl<sub>2</sub> — 1,2; CaCl<sub>2</sub> — 2; глюкоза — 11,5 (Sigma, США). Смужки міометрії цервікального відділу матки витримували в розчині Кребса (60–90 хв), переносили до експериментальної камери і перфузували протягом 30 хв для врівноваження скорочень. Ізометричну силу скорочень вимірювали механо-електричним перетворювачем (FT 106). Візуальний контроль досліджуваних параметрів здійснювали за допомогою осцилографа С1-83. Рівномірну перфузію розчину виконували перистальтичним насосом НП-1М.

Для характеристики фазних скорочень досліджували такі параметри скоротливості: амплітуда скорочень (мН), частота скорочень (кількість за секунду), час між максимальною активацією (CVmax) і дезактивацією (RVmax) скорочень (тривалість активного стану, Т, с), тривалість скорочення при 50 % амплітуді (W50, с), швидкість скорочення і розслаблення (мН/с), індекс скоротливості (IC) як добуток Fmax на CVmax/RVmax, мН [1].

Результати експериментів статистично обробляли програмою GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, USA). Перевірку даних на нормальність розподілу проводили за тестом Колмогорова — Смирнова та порівнювали середні за t-критерієм Ст'юдента.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що введення Мексидолу (2-га група) викликало збільшення амплітуди до (2,20±0,24) мН (p<0,05; n=8) при (1,30±0,25) мН у контролі; IC — до (3,40±0,51) мН (p<0,05; n=8) при (2,35±0,31) мН у контролі; Т до (11,62±0,82) с (p<0,05, n=8) при (9,62±0,74) с у контролі, тимчасом як частота скорочень, швидкість скорочення і розслаблення та W50 вірогідно не змінювалися.

Введення Мексидолу тваринам з ЕІУЯ (4-та група) призвело до збільшення амплітуди скорочень до (3,80±0,43) мН (p<0,05; n=8) при (2,90±0,35) мН у контролі; IC — до (4,80±0,31) мН (p<0,05; n=8) при (4,06±0,24) мН у контролі; Т до (14,51±0,78) с (p<0,05; n=8) при (11,84±0,86) с, тимчасом як частота скорочень (W50), швидкість скорочення і розслаблення вірогідно не змінювалися (рис. 1).

Відомо, що для клітин міометрія характерні два типи потенціалів дії: тип плато і тип спайку. Обидва типи потенціалів дії викликаються внутрішньоклітинним Ca<sup>2+</sup> транзієнтом, і скорочення, яке передбачає синхронну активацію клітин у межах смужки, найбільш ймовірно, здійснюється за рахунок електричного зчеплення через щільні контакти. Вважають, що тривалий потенціал дії в міометрії людини є властивістю клітинної мережі [4]. Сьогодні ще не створено детальної математичної моделі скорочення «пучка» міометрія людини,

хоча модель поодинокі клітини, яка відтворює потенціалокеровані Ca<sup>2+</sup> транзієнти є ідентичною до тих, що спостерігаються в експериментах на смужках міометрія [5].

Раніше вивчали IC за умов зміни функціонального стану мітохондрій [6] і в умовах ЕІУЯ [7]. Наші результати підтверджують дані щодо впливу ЕІУЯ на міометрій та розширюють їх відомостями про ефекти Мексидолу на цервікальний відділ матки. Вперше показано, що введення Мексидолу викликало зростання амплітуди на 74 %, IC на 45 %, Т на 18 % порівняно з відповідними показниками у контрольних тварин. За умов ЕІУЯ у цервікальному відділі матки Мексидол спричинив підвищення амплітуди на 36 %, IC на 18 %, Т на 19 %.

Нещодавно у дослідах *in vitro* встановлено, що Мексидол пригнічує розвиток глутаматіндукованої нейротоксичності, аскорбатзалежного (неферментативного) і НАДФН2-залежного (ферментативного) залізоіндукованого перекисного окиснення ліпідів, у високих концентраціях має здатність зв'язувати супероксидний аніонрадикал, значно підвищує активність Se-залежної глутатіонпероксидази, знижує активність індукційної NO-синтази і не впливає на активність глутатіон-SH-трансферази, каталази і нейрональної NO-синтази [8].

Нами отримані результати про те, що введення Мексидолу змінює параметри скоротливості матки як за фізіологічних умов, так і при експериментальному ушкодженні яєчника. Для з'ясування можливих механізмів дії цього препарату на міометрій матки необхідні подальші дослідження.

Отже, п'ятикратне введення Мексидолу змінює параметри скоротливості міометрія цервікального відділу матки у ми-

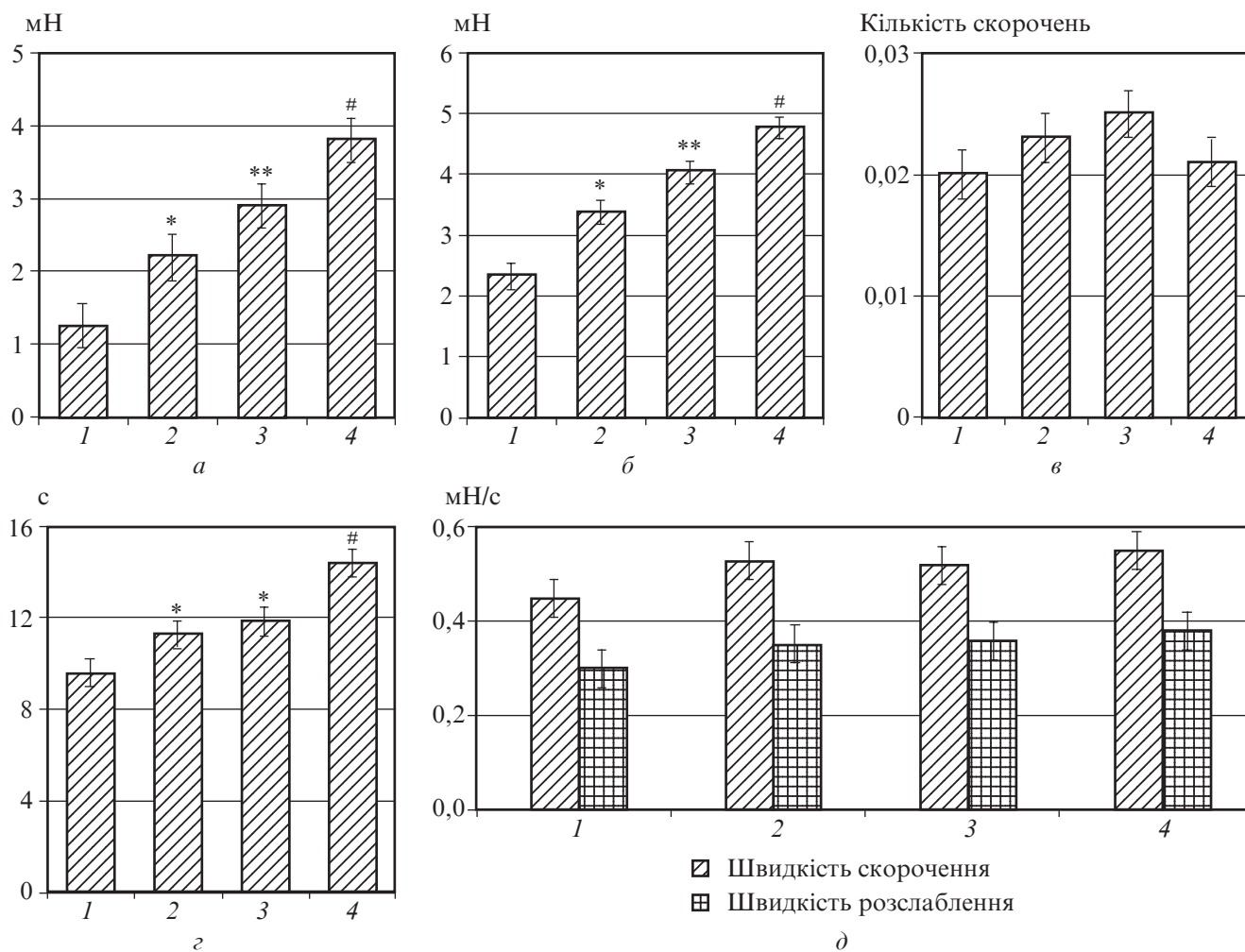


Рис. 1. Вплив препарату «Мексидол» на параметри скоротливості міометрія цервікального відділу матки у мишей: а — амплітуда; б — індекс скоротливості; в — частота скорочень; г — тривалість активного стану; д — швидкість скорочення та розслаблення. Групи тварин: 1 — контроль; 2 — Мексидол; 3 — експериментальне імунне ушкодження яєчника; 4 — Мексидол за умов експериментального імунного ушкодження яєчника; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  — вірогідність відмінностей величин середніх груп даних щодо таких показників у контрольних тварин; # —  $p < 0,05$  — вірогідність відмінностей величин середніх груп даних щодо таких показників у тварин за умов експериментального імунного ушкодження яєчника

шей, а саме: зростання амплітуди на 74 %, ІС на 45 %, Т на 18 % порівняно з контрольними тваринами; за умов експериментального ушкодження яєчника — зростання амплітуди на 36 %, ІС на 18 %, Т на 19 %.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Phase-plot analysis of the oxytocin effect on human myometrial contractility / J. E. Gullam, A. M. Blanks, S. Thornton, A. Shmygol // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2009. – Vol. 144, Suppl. 1. – P. 20–24.
2. Казарян К. В. Взаимосвязь электрических активностей разных областей миометрия у крыс / К. В. Казарян, Н. Г. Унянян // *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова.* – 2013. – Т. 99, № 10. – С. 1191–1199.
3. Воронина Т. В. Мексидол: спектр фармакологических эффектов / Т. В. Воронина // *Журнал неврологии и психиатрии.* – 2012. – № 12. – С. 86–90.
4. Characterization of the tissue-level  $Ca^{2+}$  signals in spontaneously contracting human myometrium / G. Brumercier, J. E. Gullam, S. Thornton [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2012. – Vol. 16, N 12. – P. 2990–3000.
5. Mathematical model of excitation-contraction in a uterine smooth muscle cell / L. Bursztyn, O. Eytan, A. J. Jaffa [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2007. – Vol. 292 (5). – P. 1816–1829.
6. Скоротлива активність міометрія миші в умовах зміни функціонального стану мітохондрій / О. М. Калейнікова, Т. В. Блашків, О. Р. Янчій, Т. Ю. Вознесенська // *Український медичний альманах.* – 2013. – Т. 16, № 1. – С. 186–188.
7. Функціонування органів репродуктивної системи в умовах експериментального імунного ушкодження яєчника у мишей / Т. Ю. Вознесенська, О. М. Калейнікова, Т. В. Блашків [та ін.] // *Вісник проблем біології та медицини.* – 2013. – Вип. 2 (100). – С. 125–128.
8. Щулькин А. В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов in vitro / А. В. Щулькин // *Журнал неврологии и психиатрии.* – 2012. – № 2. – С. 35–39.

УДК 612.73:611.664

А. П. Литвиненко, О. А. Шепель, О. М. Калейнікова  
ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ «МЕКСИДОЛ» НА СКОРОТЛИВІСТЬ МІОМЕТРІЯ ЦЕРВІКАЛЬНОГО ВІДДІЛУ МАТКИ У МИШЕЙ

З використанням фазно-графічного аналізу досліджено вплив Мексидолу на скоротливість міометрія цервікального відділу матки у мишей. Встановлено, що п'ятикратне введення Мексидолу змінює параметри скоротливості міометрія цервікального відділу матки у мишей, а саме: зростання амплітуди скорочень на 74 %, індексу скоротливості на 45 %, тривалості активного стану на 18 % порівняно з контрольними тваринами; за умов експериментального ушкодження яєчника — зростання амплітуди скорочень на 36 %, індексу скоротливості на 18 %, тривалості активного стану на 19 %.

**Ключові слова:** Мексидол, цервікальний відділ матки, фазно-графічний аналіз.

UDC 612.73:611.664

А. P. Lytvynenko, O. A. Shepel, O. M. Kaleinikova  
“MEXIDOL” EFFECTS ON MYOMETRIUM CONTRACTILITY IN MICE UTERUS CERVICAL PARTS

It has been studied the influence of Mexidol on myometrium contractility in uterus cervical parts (CV) with phase-graphic analysis in mice. It has been shown that the introduction of Mexidol (100 mg/ml) increased in amplitude by 74%, the contractility index (IC) by 45%, the duration of the active state (T) by 18% in CV as compared with control values. Under the conditions of experimental ovarian failure Mexidol increase amplitude by 31%, IC by 18%, T by 19%.

**Key words:** Mexidol, cervical parts of uterus, phase-graphic analysis.

УДК 616.314.17-008.1-074:577.1

А. П. Левицький, *д-р біол. наук, проф.*,  
О. А. Макаренко, *д-р біол. наук*,  
І. О. Селіванська, *канд. техн. наук*,  
В. І. Карий, *канд. мед. наук*,  
М. В. Кара, *канд. мед. наук*,  
Л. М. Хромагіна, *канд. біол. наук*,  
О. Е. Кнава,  
С. В. Гончарук, *канд. мед. наук*

## ПОРІВНЯЛЬНА ОСТЕОСТИМУЛЮВАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТІВ ВІО-OSS І ОВО-ГАП-2

*ДУ «Інститут стоматології НАМН України», Одеса*

Препарат Bio-oss, виробництва швейцарської фірми “Geistlich”, є гідроксіапатитом (ГАП), який отримують за спеціальною технологією із кісток великої рогатої худоби (ВРХ) [1]. Він здійснює остеопластичну, остеокондуктивну і остеостимулювальну дію, що забезпечило його широке застосування в ортопедії і, зокрема, в ортопедичній стоматології [2–4].

Однак недоліком цього препарату є те, що його виробляють із кісток ВРХ, тому це може бути небезпечним для здоров'я людини, враховуючи можливість пріонної хвороби [5]. Крім того, кристали ГАП із кісток ВРХ мають значно більші розміри, ніж такі ж кристали з кісток людини [6; 7].

Зважаючи на те, що вартість препарату Bio-oss надзвичайно висока, робляться численні

спроби знайти йому більш дешевого замітника [8].

Нами також було запропоновано остеопластичний препарат Ово-ГАП-2, який складається з ГАП, отриманого з кісток свиней, і препарату Лізомукоїд [9].

Особливістю Лізомукоїду є те, що він містить велику кількість біологічно активних речовин з яєчного білка, включаючи лізоцим, інгібітор протеаз овомукоїд, вітаміни, амінокислоти, мікроелементи і має не тільки антимікробну, але й трофічну дію, стимулюючи процеси регенерації [9]. До речі, антимікробна функція Лізомукоїду суттєво підвищується за рахунок катіонактивного детергенту цетавлону (цетриміду), а трофічна — за рахунок желатину, який використовується для біосинтезу кісткового колагену.

**Метою** даної роботи стало проведення порівняльного дослідження остеостимулювальної дії запропонованого нами препарату Ово-ГАП-2 і відомого препарату Bio-oss.

### Матеріали та методи дослідження

Досліди було проведено на 56 білих щурах лінії Вістар (самиці, 12 міс., середня жива маса  $(335 \pm 14)$  г), яких було поділено на 4 групи:

1-ша група — норма (інтактні щури), 8 голів;

2-га — з експериментальним дефектом альвеолярного відростка нижньої щелепи, без лікування, 16 голів;

3-тя — з дефектом кістки, який заповнили 25 мг суспензії препарату Bio-oss (400 мг Bio-oss + 0,5 мл 0,9 % розчину NaCl), 16 голів;

4-та — з дефектом кістки, який заповнювали 25 мг суспензії препарату Ово-ГАП-2 (400 мг ГАП + 1 мл Лізомукоїду + 1 мл 10% розчину желатину), 16 голів.

Дефект кісткової тканини відтворювали під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) після оголення операційного поля та його обробки 3% розчином йоду. Розріз завдовжки 1,5–2,5 см через шкіру, підшкірну клітковину, фасції робили на відстані 0,5 см від краю нижньої щелепи. Тіло і кут нижньої щелепи звільняли від надкісничці. За допомогою диспенсера в найтовстішому місці кута нижньої щелепи створювали дефект круглим і зворотноконусним бором діаметром 4 мм, промиваючи струменем води. Щурам 3-ї та 4-ї груп у кістковий дефект вносили по 25 мг відповідного препарату. Після цього шматком надкісничці закривали отвір дефекту, а на шкіру накладали шви шовним матеріалом Вікріл.

Евтаназію 8 щурів з 2–4-ї групи проводили через 10 днів дослідів (тіопенталовий наркоз 20 мг/кг). Інші 8 голів з кожної групи піддавали евтаназії після 30 днів. Евтаназію здійснювали шляхом тотального кровопускання, виділяли кісткову тканину в зоні дефекту і зберігали при температурі -30 °С.

У гомогенатах кісткової тканини (75 мг/мл 0,1 М цитратного буфера рН 6,1) визначали активність лужної фосфатази (ЛФ) [10], кислій фосфатази (КФ) [10], загальну протеолітичну активність (ЗПА) за гідролізом казеїну при рН 7,6 [11], активність еластази за гідролізом синтетичного субстрату [11], а також вміст розчинних білків за методом Лоурі [10]. Вміст кальцію і фосфору визначали в гомогенатах кісткової тканини, які готували на 0,1 М НСІ з розрахунку 50 мг/мл [11].

### Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 наводяться результати визначення активності фосфатаз в альвеолярному відростку нижньої щелепи щурів, у яких створювали кістковий дефект. Як

видно з цих даних, у місці дефекту через 10 днів значно (в 1,7 разу) зростає активність ЛФ і лише в 1,2 разу — активність КФ, що свідчить про перевагу остеобластичних процесів над остеокластичними [10]. Через 30 днів активність ЛФ зменшується навіть нижче показника норми, але ще більше (майже в 1,9 разу) знижується активність КФ.

Під дією Bio-oss значно активізується активність обох фосфатаз у перший термін (10 днів), однак після 30-го дня активність ЛФ знижується більше

ніж удвічі і перевищує норму лише в 1,7 разу, а активність КФ нормалізується.

Під дією препарату Ово-ГАП-2 активність ЛФ збільшується, але достовірно (більше ніж удвічі) після 30-го дня. Навпаки, активність КФ під дією цього препарату знижується як щодо контролю (дефект без лікування), так і до показника КФ при застосуванні препарату Bio-oss.

Результати розрахунку мінералізуючого індексу (співвідношення ЛФ/КФ) подаються на рис. 1, з якого видно, що

Таблиця 1

Вплив остеотропних препаратів на активність фосфатаз в альвеолярному відростку нижньої щелепи щурів з дефектом кістки, n=8

Група	Термін, дні	ЛФ, мк-кат/кг	КФ, мк-кат/кг
1. Норма	—	25,4±2,6	1,97±0,24
2. Дефект кістки без лікування	10	42,4±2,6 p<0,001	2,36±0,10 p>0,05
	30	21,6±2,5 p>0,05	1,27±0,13 p<0,5
3. Дефект кістки + Bio-oss	10	93,0±9,8 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001	2,88±0,21 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05
	30	44,8±4,4 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,01	1,70±0,22 p>0,3 p <sub>1</sub> >0,05
4. Дефект кістки + Ово-ГАП-2	10	47,5±5,2 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,3 p <sub>2</sub> >0,4	1,89±0,11 p>0,5 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,01
	30	45,3±5,2 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,5	1,57±0,18 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,5

Мінералізуючий індекс

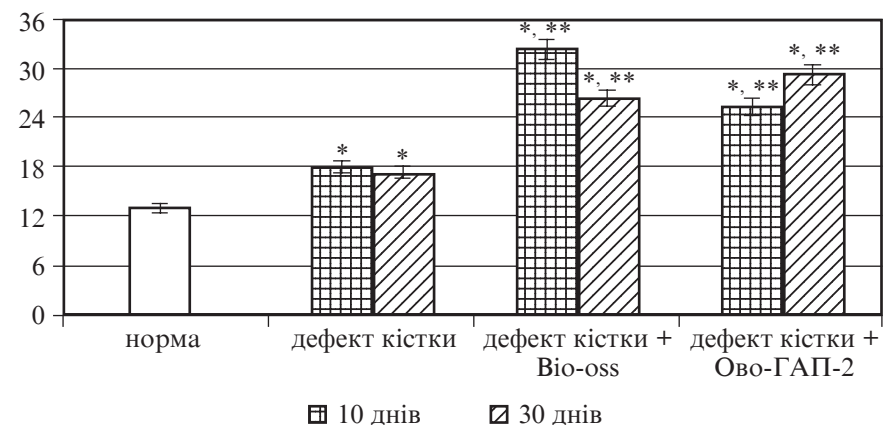


Рис. 1. Вплив остеотропних препаратів на мінералізуючий індекс альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів



запропонований нами препарат Ово-ГАП-2 за цим показником суттєво не відрізняється від препарату порівняння Bio-oss.

У табл. 2 наводяться результати визначення вмісту в кістковій тканині зони дефекту розчинного білка, кальцію і фосфору. З цих даних видно, що через 10 днів у контролі дещо підвищується вміст розчинних білків і знижується вміст фосфору, а особливо — кальцію. Однак через 30 днів усі ці показники практично нормалізуються.

Під дією препарату Bio-oss вищезазначені показники дуже мало відрізняються від даних контролю і через 10, і через 30 днів.

Препарат Ово-ГАП-2 на відміну від препарату Bio-oss достовірно знижує вміст розчинних білків через 10 і через 30 днів.

Розраховане нами співвідношення вмісту кальцію і розчинних білків за формулою

$$C_{Ca} / C_{біл} = C_{Ca} \cdot 40 / C_{біл}$$

подане на рис. 2. З цих даних видно, що в контролі (дефект без лікування) зазначений показник достовірно знижується. Під впливом препарату Bio-oss співвідношення мінеральної та білкової субстанції нормалізується лише на 30-й день, тимчасом як під впливом препарату Ово-ГАП-2 цей показник сягає норми вже на 10-й день, а на 30-й день навіть перевищує норму, що свідчить про суттєве зростання рівня мінералізації кістки.

У табл. 3 наведено результати визначення в кістковій тканині активності протеолітичних ферментів. Видно, що відтворення кісткового дефекту значно підвищує активність протеаз, причому ЗПА — достовірно.

Обидва остеопластичні препарати знижують лише ЗПА і не впливають на активність еластази. Завдяки цьому, співвідношення ЗПА/еластаза, яке

достовірно зростає в контролі, суттєво знижується під впливом обох остеопластичних препаратів, які практично не відрізняються один від одного за цим показником.

Таким чином, проведене нами дослідження виявило здатність як відомого препарату Bio-oss, так і нового, запропонованого нами, препарату Ово-ГАП-2 стимулювати процеси мінераліза-

ції в кістках за умов їх експериментальної регенерації, причому новий препарат виявився більш ефективним за таким показником, як ступінь мінералізації кістки, про що свідчить збільшення співвідношення вмісту кальцію та розчинних білків.

Враховуючи, що новий препарат Ово-ГАП-2 майже втричі дешевший за Bio-oss, він може набути широкого застосу-

Таблиця 2

Вплив остеотропних препаратів на вміст білка, кальцію і фосфору в альвеолярному відростку нижньої щелепи щурів з дефектом кістки, n=8

Група	Термін, дні	Розчинний білок, г/кг	Кальцій, моль/кг	Фосфор, моль/кг
1. Норма		16,8±0,9	2,39±0,12	1,30±0,05
2. Дефект кістки без лікування	10	19,3±1,3 p>0,05	2,01±0,10 p<0,05	1,21±0,11 p>0,3
	30	17,9±1,2 p>0,3	2,24±0,02 p>0,05	1,27±0,06 p>0,5
3. Дефект кістки + Bio-oss	10	18,6±1,9 p>0,3 p <sub>1</sub> >0,5	2,08±0,06 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,3	1,23±0,02 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05
	30	15,4±1,1 p>0,3 p <sub>1</sub> >0,05	2,19±0,06 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,3	1,21±0,08 p>0,3 p <sub>1</sub> >0,4
4. Дефект кістки + Ово-ГАП-2	10	14,8±0,6 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05	2,09±0,09 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,4 p <sub>2</sub> >0,9	1,27±0,07 p>0,5 p <sub>1</sub> >0,5 p <sub>2</sub> >0,3
	30	3,5±1,0 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,2	2,09±0,08 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,3	1,36±0,06 p>0,3 p <sub>1</sub> >0,3 p <sub>2</sub> >0,05

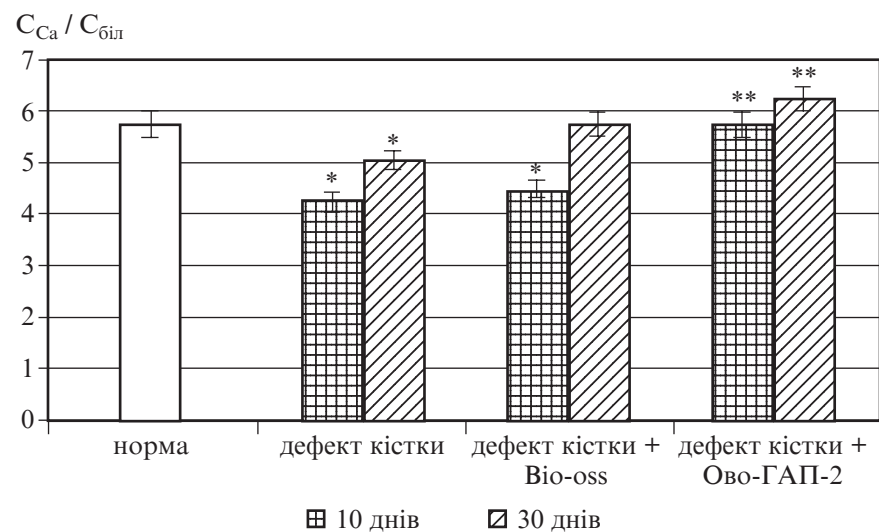


Рис. 2. Вплив остеотропних препаратів на співвідношення мінеральних і білкових субстанцій альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів



**Вплив остеотропних препаратів на активність протеаз  
в альвеолярному відростку нижньої щелепи  
щурів з дефектом кістки, n=8**

Група	Термін, дні	ЗПА, нкат/кг	Еластаза, мк-кат/кг	ЗПА/ еластаза
1. Норма		26,8±2,8	5,1±0,5	5,25±0,51
2. Дефект кістки без лікування	10	46,6±4,2 p<0,001	6,6±0,9 p>0,05	7,06±0,84 p<0,05
	30	36,1±3,1 p<0,05	5,1±0,5 p=1,0	7,08±0,64 p<0,05
3. Дефект кістки + Bio-oss	10	31,7±4,1 p>0,3 p <sub>1</sub> <0,05	6,4±0,6 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,1	5,00±0,57 p>0,5 p <sub>1</sub> <0,05
	30	28,7±2,4 p>0,3 p <sub>1</sub> >0,05	5,2±0,4 p>0,9 p <sub>1</sub> >0,9	5,52±0,51 p>0,3 p <sub>1</sub> >0,05
4. Дефект кістки + Ово-ГАП-2	10	32,1±2,8 p>0,1 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,5	6,6±0,4 p<0,05 p <sub>1</sub> =1,0 p <sub>2</sub> >0,6	4,86±0,37 p>0,3 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,5
	30	31,3±2,7 p>0,1 p <sub>1</sub> >0,3 p <sub>2</sub> >0,3	5,8±0,6 p>0,1 p <sub>1</sub> >0,3 p <sub>2</sub> >0,3	5,40±0,51 p>0,5 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,5

вання в ортопедії для усунення дефектів кісткової тканини.

### Висновки

1. Запропоновано остеопластичний препарат Ово-ГАП-2, який містить гідроксіапатит із свинячих кісток, остеостимулятор Лізомукоїд і желатин.

2. За своїми мунералізуючими властивостями новий препарат не поступається відомому препарату Bio-oss.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Грудянов А. И. Применение препаратов фирмы "Geistlich" (Bio-Oss,

Bio-Gide) / А. И. Грудянов, А. И. Ерохин, С. Ф. Бякова // Новое в стоматологии. – 2001. – № 8. – С. 72–77.

2. Donath K. Mobile and immobile hydroxyapatite integration and resorption and its influence on bone / K. Donath, M. D. Rohrer, K. Normann // J. Oral Implantol. – 1987. – Vol. 13, N 1. – P. 120–127.

3. Грудянов А. И. Остеопластические материалы, используемые при хирургическом лечении заболеваний пародонта / А. И. Грудянов, А. И. Ерохин // Пародонтология. – 1998. – № 2 (7). – С. 13–23.

4. Мудрая В. Н. Применение костнопластических материалов в современной стоматологии / В. Н. Мудрая,

И. Г. Степаненко, А. С. Шаповалов // Украинский журнал клинической та лабораторної медицини. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 52–57.

5. Сукманський О. І. Пріони — новий вид збудника смертельних хвороб людини та тварин / О. І. Сукманський // Вісник стоматології. – 2001. – № 2 (30). – С. 71–74.

6. Остеопластическая эффективность различных форм гидроксиапатита по данным экспериментально-морфологического исследования / А. С. Григорьян, А. И. Воложин, В. С. Агапов [и др.] // Стоматология. – 2000. – Т. 79, № 3. – С. 4–9.

7. Регуляция поведения клеток фосфатами кальция *in vitro*, синтезированными механо-химическим методом / А. В. Карлов, И. А. Хлусов, Н. С. Поженко [и др.] // БЭБИМ. – 2004. – Т. 138, № 9. – С. 356–360.

8. Пути восстановления морфофункциональных свойств костной ткани с использованием новых композитных материалов / А. И. Шайхалиев, Г. П. Тер-Асатуров, А. Д. Родионов [и др.] // Клинический журнал. Вестник мед. стомат. ин-та. – 2012. – № 1 (20). – С. 56–62.

9. Остеопластичні властивості нового препарату Ово-ГАП / А. П. Левицький, О. А. Макаренко, І. О. Селіванська [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2012. – № 4 (132). – С. 23–26.

10. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза : метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга [и др.]. – К. : ГФЦ, 2005. – 50 с.

11. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости : метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. – Одесса : КП ОГТ, 2010. – 16 с.

УДК 616.314.17-008.1-074:577.1

А. П. Левицький, О. А. Макаренко, І. О. Селіванська, В. І. Карий, М. В. Кара, Л. М. Хромагіна, О. Е. Кнава, С. В. Гончарук

### ПОРІВНЯЛЬНА ОСТЕОСТИМУЛЯЦІЙНА АКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТІВ BIO-OSS І ОВО-ГАП-2

Запропоновано остеопластичний препарат Ово-ГАП-2, який містить гідроксіапатит із свинячих кісток, остеостимулятор Лізомукоїд і желатин. За своєю мунералізуючою здатністю новий препарат не поступається відомому препарату Bio-oss.

**Ключові слова:** остеопластичний препарат, мунералізація кістки, Лізомукоїд.

UDC 616.314.17-008.1-074:577.1

A. P. Levitsky, O. A. Makarenko, I. O. Selivanska, V. I. Karyy, M. V. Kara, L. M. Khromagina, O. E. Knava, S. V. Goncharuk

### COMPARATIVE OSTEO STIMULATING ACTIVITY OF THE DRUGS BIO-OSS AND OVO-GAP-2

There is presented osteoplastic preparation Ovo-GAP-2, which contains hydroxyapatite of the pork bones, osteostimulator Lizomucoid and gelatin. By its mineralising properties the new preparation does not yield to the known preparation Bio-oss.

**Key words:** osteoplastic drug, bone mineralization, Lizomucoid.

УДК 57.085.23+616.71-018.46-006

Д. І. Білько<sup>1</sup>, канд. біол. наук,

І. О. Жалейко<sup>1</sup>,

Т. П. Перехрестенко<sup>2</sup>, канд. мед. наук,

І. С. Дягіль<sup>3</sup>, д-р мед. наук

## ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКУ РЕЦИДИВУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ МІЄЛОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ ЗА ПОКАЗНИКАМИ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ КЛІТИН КІСТКОВОГО МОЗКУ ТА ІНДЕКСУ SOKAL

<sup>1</sup> Центр молекулярних та клітинних досліджень Національного університету «Киево-Могилянська академія», Київ,

<sup>2</sup> ДУ «Інститут гематології та трансфізіології НАМН України», Київ,

<sup>3</sup> ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», Київ

Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) — це клональне мієлопроліферативне захворювання, що характеризується походженням усього лейкемічного клону з однієї непластично трансформованої стовбурової клітини. Причиною трансформації є поява в кровотворній клітині реципрокної транслокації між 9-ю та 22-ю хромосомами. Утворену при цій перебудові дериватну 22-гу хромосому називають філадельфійською (Ph) [7; 9]. На молекулярному рівні транслокація супроводжується формуванням химерного онкогену BCR-ABL, що кодує онкобілок BCR-ABL-тирозинкіназу, яка має здатність фосфорилювати білки, що беруть участь практично в усіх процесах життєдіяльності клітини [6; 7]. У результаті такої трансформації у клітинах лейкемічного клону процеси проліферації переважають над процесами диференціювання, і, як наслідок, порушується нормальна ієрархія клітин, а з часом бластні клітини лейкемічного клону витісняють пул нормальних гемопоетичних клітин [7].

Сьогодні замість знищення всіх мієлоїдних клітин за допомогою неспецифічного цитостатичного впливу почали застосовувати терапію інгібітора-

ми тирозинкінази (ТКІ), тобто лікування препаратами таргетної дії. До першого покоління ТКІ належить Іматиніб мезилат, який конкурує з АТФ у його специфічному сайті зв'язування на BCR-ABL-тирозиновій кіназі. Діючи вибірково, він блокує підвищену проліферативну активність і стимулює апоптоз лише лейкемічних клітин [9].

Однак клітини лейкемічного клону можуть мати нестабільний геном, внаслідок чого у гені BCR-ABL може відбутися мутація, котра призведе до зміни конформації BCR-ABL-тирозинкінази. Тоді Іматиніб втрачає здатність блокувати її, і клітини набувають резистентності до препарату [9]. Вкрай необхідними є своєчасне виявлення розвитку нечутливості до Іматинібу та корекція лікувальної тактики хворого, тому розробка адекватних методів моніторингу індивідуальної відповіді пацієнта на терапію препаратами групи ТКІ актуальна.

**Метою** нашої роботи було порівняння показників функціональної активності клітин кісткового мозку пацієнтів із ХМЛ, що належать до різних груп ризику відповідно до значення прогностичного індексу Sokal (SI), у культурі клітин *in vitro* із

результатами цитогенетичного моніторингу індивідуальної відповіді хворих на терапію ТКІ.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 53 пацієнти, яким проводилося лікування препаратом групи ТКІ першого покоління — Іматиніб мезилатом. Для підтвердження діагнозу ХМЛ і оцінки ефективності терапії ТКІ використовували клініко-гематологічні показники та визначення процентного вмісту Ph-позитивних метафаз у клітинах кісткового мозку. Відповідно до критеріїв оцінки ефективності терапії ТКІ Європейського співтовариства з лікування лейкемій (The European LeukemiaNet (ELNet), 2010), розрізняють оптимальну, субоптимальну відповідь і відсутність відповіді на терапію ТКІ у певні терміни [2]. Оптимальна відповідь на лікування полягає у досягненні цілковитої відсутності у кістковому мозку Ph<sup>+</sup>-клітин після 12 міс. прийому препаратів ТКІ. Субоптимальною вважають відповідь за наявності у кістковому мозку хворого Ph<sup>+</sup>-клітин у кількості від 1 до 35 % на 12-й місяць лікування, відсутність відповіді на терапію — за наявності у кіст-

ковому мозку хворого 95–100 % Ph<sup>+</sup>-клітин.

Залежно від групи ризику, яка визначалася шляхом підрахунку прогностичного SI під час встановлення діагнозу, пацієнтів було розділено на три групи: пацієнти з низьким ризиком (SI<0,8), пацієнти з проміжним ризиком (SI=0,8–1,2) та пацієнти з високим ризиком (SI>1,2) [8]. Індекс Sokal підраховували за формулою:

$$SI = 0,0116 \cdot (B_p - 43,4) + 0,0345 \cdot (P_c - 7,51) + 0,188 \cdot [(T \div 700) \cdot 2 - 0,563] + 0,0887 \cdot (B - 2,10),$$

де B<sub>p</sub> — вік пацієнта в роках; P<sub>c</sub> — розмір селезінки нижче краю реберної дуги, см; T — кількість тромбоцитів; B — кількість бластів.

Одночасно з рутинним для ХМЛ обстеженням досліджували функціональну активність мононуклеарів кісткового мозку пацієнтів у напіврідкому агарі ("Difco", США) концентрацією 0,33 % у культурі клітин *in vitro* із додаванням гранулоцитомакрофагального колонієстимулювального фактора росту (GM-CSF ("Sigma", США)) у концентрації 50 нг/мл, 20 % фетальної телячої сироватки ("Sigma", США) і антибіотиків (50 МО/мл пеніцилін, 50 мг/мл стрептоміцин). Культивування здійснювали у 24-комірковому планшеті (Nunc, США) за температури 37 °С, умов абсолютної вологості та 5 % CO<sub>2</sub>. Функціональна активність визначалася шляхом підрахунку клітинних агрегатів на 14-ту добу культивування. За кластер приймали клітинні агрегати, до складу яких входило не більше 40 клітин, а за колонію — клітинні агрегати, що містили від 40 до кількох сотень клітин.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Той факт, що сучасні терапевтичні засоби, які застосовуються при ХМЛ, вибірково впливають на клітини-попередники кісткового мозку [2; 6],

спонукав вчених досліджувати гемопоетичні стовбурові клітини та їх попередники в культурі клітин *in vitro* як критерій оцінки ефективності лікування. Так, у попередніх дослідженнях було показано, що особливості функціональної активності клітин кісткового мозку при ХМЛ мають прогностичне значення для встановлення імовірності отримання ремісії та її глибини або прогресії захворювання [3; 5; 9]. Цей феномен був використаний нами для з'ясування особливостей перебігу ХМЛ під час лікування Іматинібом.

З метою діагностики ХМЛ і моніторингу відповіді на терапію препаратом Іматиніб здійснювали цитогенетичний аналіз клітин кісткового мозку пацієнтів за стандартною методикою на 12-й та 18-й місяці від початку прийому препарату. Результати обстеження на етапі діагностики виявили характерний для ХМЛ цитогенетичний маркер — філадельфійську хромосому. Додаткових хромосомних аномалій у клітинах кісткового мозку досліджуваної групи хворих на ХМЛ не виявлено. Крім того, було встановлено, що у групі з низьким значенням SI на момент дослідження, тобто на 12-й місяць терапії препаратом Іматиніб, у кістковому мозку Ph<sup>+</sup>-клітин не виявлялося (рис. 1). У свою чергу, у групах із проміжним і високим значенням SI достовірної різниці між кількістю Ph<sup>+</sup>-клітин не було, їхня кількість становила 49 та 52 % відповідно. Подібні результати були оприлюднені у дослідженнях A. Lennard et al. [4].

З метою встановлення функціональної активності клітин кісткового мозку пацієнтів із ХМЛ культивували гемопоетичні стовбурові клітини та їх попередники у культуральній системі *in vitro*. У результаті підрахунку кількості клітинних агрегатів на 14-ту добу культивування у напіврідкому агарі *in vitro* виявили, що у групі пацієнтів з низьким значенням SI кількість колоній становила 5,1

(від 4,2 до 6,3) на 1·10<sup>5</sup> експлантованих клітин (рис. 2). Таку закономірність підтвердили також A. Ashariati et al. [1]. У групі пацієнтів із проміжним значенням SI кількість колоній бу-

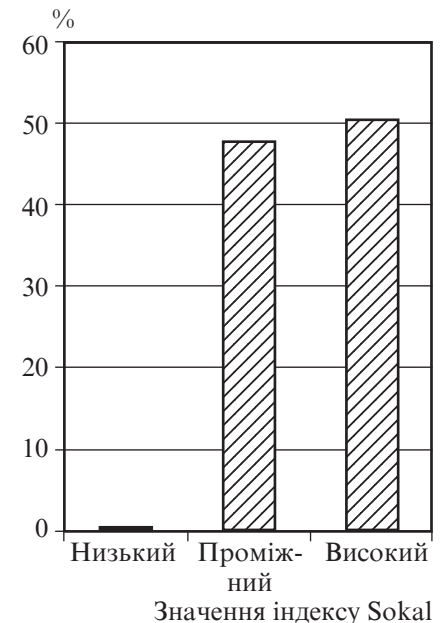


Рис. 1. Кількість клітин, що містять філадельфійську хромосому мозку, у пацієнтів із різним значенням індексу Sokal, %

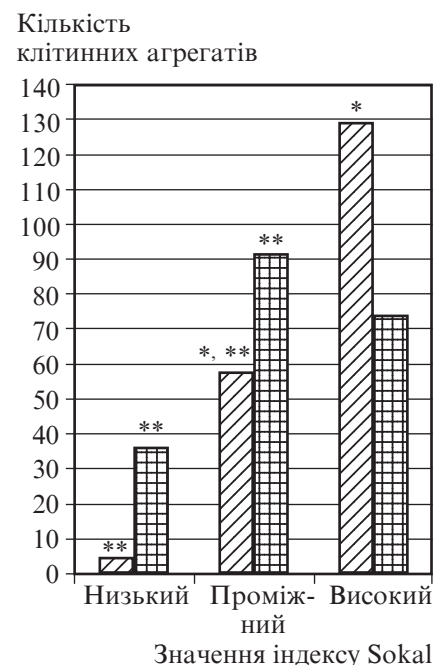


Рис. 2. Функціональна активність клітин кісткового мозку у пацієнтів з різним значенням індексу Sokal на 12-й місяць терапії препаратом Іматиніб: \*, \*\* — відмінності між порівнюваними показниками статистично вірогідні (p<0,05)

ла в 11 разів більшою та становила 57,9 (від 44,1 до 67,6) на  $1 \cdot 10^5$  експлантованих клітин. У свою чергу, у групі з високим значенням SI кількість колоній в 2,3 разу була більшою, ніж у групі з проміжним значенням SI, і дорівнювала 129,8 (від 66 до 142,5) на  $1 \cdot 10^5$  експлантованих клітин.

На відміну від колонієутворювальної активності гемопоетичних стовбурових клітин та їх попередників пацієнтів різних груп, кластероутворювальна активність клітин кісткового мозку хворих дещо відрізнялася. Так, кількість кластерів у групі з низьким значенням SI становила 36,1 (від 19 до 24) на  $1 \cdot 10^5$  експлантованих клітин. У пацієнтів з проміжним значенням SI середня кількість кластерів була найвищою і сягала 91,6 (від 29 до 198) на  $1 \cdot 10^5$  експлантованих клітин. У групі хворих, які на момент встановлення діагнозу мали високе значення SI, середня кількість кластерів була дещо меншою і становила

73,9 (коливалася в межах 39–156) на  $1 \cdot 10^5$  експлантованих клітин.

За даними деяких авторів, зміна функціональної активності клітин-попередників кісткового мозку є специфічним маркером лейкемічної трансформації, та може спостерігатися й при деяких нейтропеніях, а також апластичній анемії [5; 9]. Саме тому, у даному дослідженні ми вважали за доцільне порівняти функціональну активність гемопоетичних стовбурових клітин та їх попередників у пацієнтів на 12-й місяць терапії препаратом Іматиніб зі значенням SI на момент встановлення діагнозу та результатами цитогенетичного дослідження клітин кісткового мозку на 12-й та 18-й місяці від початку лікування. У результаті порівняння було встановлено, що між кількістю гранулоцито-макрофагальних кластерів у культурі *in vitro* та індивідуальною відповіддю пацієнта на терапію жодної залежності не спостерігалось (табл. 1).

Натомість виявилось, що у пацієнтів із низьким показником SI спостерігаються невелика кількість колоній та оптимальна відповідь на терапію препаратом Іматиніб на 12-й місяць і збереження її на 18-й місяць від початку лікування. Наводимо такий приклад: у пацієнта із групи низького значення SI у культурі невелика кількість колоній (7,0 на  $1 \cdot 10^5$  експлантованих клітин) та субоптимальна відповідь на терапію після 12 міс. лікування, однак на 18-й місяць від початку прийому препарату відповідь стала оптимальною, тобто у кістковому мозку цього пацієнта не виявлялося Ph<sup>+</sup>-клітин. У цьому разі вирішальну роль відіграв вплив попереднього хіміотерапевтичного лікування впродовж 15 міс. до початку терапії ТКІ, що свідчить про його негативний вплив на своєчасну відповідь. У пацієнтів із проміжним значенням SI середня кількість колоній становила 57,9, а відповідь на лікування Імати-

Таблиця 1

**Залежність подальшої відповіді клітин кісткового мозку на терапію від кількості колоній у культурі *in vitro* та значення індексу Sokal на момент встановлення діагнозу хронічної мієлоїдної лейкемії**

Значення індексу Sokal	Кількість колоній у культурі клітин <i>in vitro</i>	Кількість кластерів у культурі клітин <i>in vitro</i>	Цитогенетична відповідь на 12-й місяць терапії	Цитогенетична відповідь на 18-й місяць терапії
Терапія препаратом Іматиніб мезилат				
Низький	6,0	21,0	Оптимальна	Оптимальна
Низький	4,4	10,0	Оптимальна	Оптимальна
Низький	5,0	6,5	Оптимальна	Оптимальна
Низький	7,0	16,0	Субоптимальна	Оптимальна
Проміжний	57,0	51,0	Оптимальна	Неефективність
Проміжний	73,5	28,5	Субоптимальна	Неефективність
Проміжний	61,0	5,0	Субоптимальна	Неефективність
Високий	142,5	69,1	Неефективність	Неефективність
Високий	89,7	8,0	Субоптимальна	Неефективність
Високий	188,0	35,2	Субоптимальна	Неефективність
Високий	122,5	171,5	Неефективність	Неефективність
Альтернативне лікування гідроксисечовиною				
Низький	98,5	94,5	Субоптимальна	Оптимальна
Високий	10,25	78,3	Неефективність	Неефективність



нібом на 12-й місяць терапії була оптимальною чи субоптимальною, однак на 18-й місяць лікування цим препаратом виявилось неефективним у частини пацієнтів. У групі пацієнтів із високим значенням SI спостерігалася висока кількість колоній, а на 12-й місяць терапії Іматинібом відзначалася неефективність чи субоптимальна відповідь у більшості випадків.

В експериментах також було показано, що у пацієнтів, які отримували альтернативне лікування гідроксисечовиною, залежності між кількістю колоній у культурі клітин *in vitro* та індивідуальною відповіддю на терапію не спостерігалось.

### Висновки

На основі проведених досліджень виявилось, що існує залежність між SI, який розраховується на момент встановлення діагнозу, та кількістю колоній у культурі клітин *in vitro* для пацієнтів, яким проводять лікування препаратами групи ТКІ. У пацієнтів, що отримують альтернативне лікування гідроксисечовиною, такої залежності не виявлено. Виходячи з отриманих даних та опублікованих у літературі результатів щодо

позитивної кореляції SI з рівнем експресії *BCR-ABL* [1], ми можемо зробити припущення, що запропоновані нами додаткові критерії оцінки функціональної активності клітин кісткового мозку знаходяться у позитивній кореляції з SI-прогнозом отримання адекватної та своєчасної відповіді на лікування інгібіторами тирозинкінази та прогностичної значущості розвитку рецидиву. Такі дані спонукають до подальшого вивчення корелятивного співвідношення між показниками відповіді на терапію та ефективністю колонієутворення у культурі клітин при ХМЛ у динаміці спостереження.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Ashariati A. Profile of *BCR-ABL* transcript levels based on Sokal Prognostic Score in chronic myeloid leukemia patients treated with Imatinib / A. Ashariati, S. Ugroseno // *Acta Med. Indones-Indones J. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 45, N 2. – P. 107–113.
2. Baccarani M. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet / M. Baccarani, G. Saglio, J. Goldman // *Blood.* – 2006. – Vol. 108, N 6. – P. 1809–1820.
3. Hughes T. P. Frequency of major molecular response to imatinib or inter-

feron alpha plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia / T. P. Hughes, J. Kaeda, S. Brandford // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 1423–1432.

4. Collection of Philadelphia-negative peripheral blood progenitor cells in unselected patients with chronic granulocytic leukaemia. Northern Regional Haematology Group / A. Lennard, N. Storey, A. M. Dickinson [et al.] // *Leukemia.* – 1988. – Vol. 12, N 5. – P. 746–752.

5. Lidbeck J. Studies on Hemopoietic Dysplasia (the Preleukemic Syndrome) / J. Lidbeck // *Acta Medica Scandinavica.* – 1980. – Vol. 208. – P. 459–462.

6. Marley S. B. Chronic myeloid leukaemia: stem cell derived but progenitor cell driven / S. B. Marley, M. Y. Gordon // *Clin. Sci.* – L., 2005. – Vol. 1, N 109. – P. 13–25.

7. Seke Etet P. F. Signaling pathways in chronic myeloid leukemia and leukemic stem cell maintenance: Key role of stromal microenvironment / P. F. Seke Etet, L. Vecchio, A. H. Nwabo Kamdje // *Cellular Signalling.* – 2012. – Vol. 24. – P. 1883–1888.

8. Sokal J. E. Prognostic discrimination in “good-risk” chronic granulocytic leukemia / J. E. Sokal, E. B. Cox, M. Baccarani // *Blood.* – 1984. – Vol. 63. – P. 789–799.

9. Dynamics of chronic myeloid leukemia response to long-term targeted therapy reveal treatment effects on leukemic stem cells / M. Tang, M. Gonen, A. Quintas-Cardama [et al.] // *Blood.* – 2011. – Vol. 118, N 6. – P. 1622–1631.

УДК 57.085.23+616.71-018.46-006

Д. І. Білько, І. О. Жалейко, Т. П. Перехрестенко, І. С. Дягіль

**ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКУ РЕЦИДИВУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ МІЄЛОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ ЗА ПОКАЗНИКАМИ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ КЛІТИН КІСТКОВОГО МОЗКУ ТА ІНДЕКСУ SOKAL**

Досліджено функціональну активність клітин-попередників кісткового мозку при терапії препаратами групи інгібіторів тирозинкінази. Встановлено, що існує залежність між індексом Sokal, який розраховується на момент встановлення діагнозу, та кількістю колоній у культурі клітин *in vitro* для пацієнтів, що отримують лікування препаратами цієї групи у динаміці спостереження: що вищий індекс Sokal, то більша кількість колоній виявляється у культурі. Залежності між індексом Sokal і кількістю кластерів у культурі *in vitro* виявлено не було.

**Ключові слова:** хронічна мієлоїдна лейкемія, культура клітин *in vitro*, інгібітори тирозинкінази, індекс Sokal.

UDC 57.085.23+616.71-018.46-006

D. I. Bilko, I. O. Zhaleiko, T. P. Perekhrestenko, I. S. Dyagil  
**THE DETERMINATION OF THE RELAPSE RISK OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA USING THE INDICATORS OF THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF BONE MARROW AND SOKAL INDEX**

The functional activity of progenitor cells in the bone marrow under the first-line tyrosine kinase inhibitors therapy was investigated. The results show that there is a correlation between Sokal index, calculated at the time of diagnosis, and the number of colonies in cell culture *in vitro* for patients who were treated with tyrosine kinase inhibitors therapy. The higher the rate of Sokal index, the greater the number of colonies detected in culture. The dependency between Sokal index and the number of clusters in culture *in vitro* has not been identified.

**Key words:** chronic myeloid leukemia, cell culture *in vitro*, tyrosine kinases inhibitors, Sokal index.

## СТАБІЛЬНІСТЬ ДЕНТАЛЬНИХ ІМПЛАНТАТІВ У ПРОЦЕСІ ОСТЕОІНТЕГРАЦІЇ

*Одеський національний медичний університет*

Дентальна імплантація є одним із напрямів, що найбільш прогресивно розвиваються у сучасній стоматології. Цей вид лікування дозволяє домогтися реабілітації пацієнтів з різними формами адентії у таких ситуаціях, коли стандартні протоколи протезування є недостатньо ефективними або шкідливими для суміжних зубів. Ендосальна дентальна імплантація є одним із поширених методів [1]. Дана методика передбачає встановлення імплантата в кісткову тканину щелеп.

У процесі знаходження внутрішньокісткового імплантата в кістковій тканині виділяють дві фази. При первинній механічній фіксації імплантат закріплений у кістці тільки за рахунок сили тертя спокою, що забезпечуються відповідністю кісткового ложа формі імплантата, особливостями його форми та структури поверхні [1; 7].

Друга фаза — це біологічна фіксація, або остеointegraція [1; 7]. Остеointegraцію можна ви-

значити як процес відновлення кісткової тканини на поверхні імплантата [2]. У цій фазі фіксація підсилюється за рахунок відновлення кісткової тканини у щільному контакті з поверхнею імплантата. Успіх остеointegraції, а, відповідно, й імплантації в цілому, значною мірою залежить від механічної стабільності імплантата [2].

Отже, визначення механічної стабільності імплантата є одним із важливих факторів прогнозування й оцінки ефективності реабілітації пацієнта [7; 10].

Частотно-резонансний аналіз — це метод, що передбачає об'єктивну оцінку стабільності імплантата з використанням коефіцієнту стабільності імплантата (КСІ) за шкалою від одного до ста [8]. Метод був запропонований N. Meredith (1997). Для аналізу використовується прилад Osstell mentor виробництва фірми "Integration Diagnostics" (Швеція), який складається із приладового блока з циф-

ровим аналізатором, випромінювача-приймача електромагнітного поля й намагніченого штифта, приєднаного до імплантата (рис. 1).

Методика ґрунтується на реєстрації резонансних коливань імплантата й навколишньої кістки при впливі на них електромагнітного поля за допомогою штифта й обчисленні КСІ [5].

**Мета** даного дослідження — визначення стабільності дентальних імплантатів на етапах остеointegraції за допомогою методу частотно-резонансного аналізу.

### Матеріали та методи дослідження

До даного дослідження залучено 46 пацієнтів з частковою вторинною адентією нижньої щелепи, яким було показано встановлення одного імплантата в бічному відділі. Імплантацію проводили за двоетапною методикою. Вона передбачає встановлення у кісткове ложе тільки кореневої частини ім-

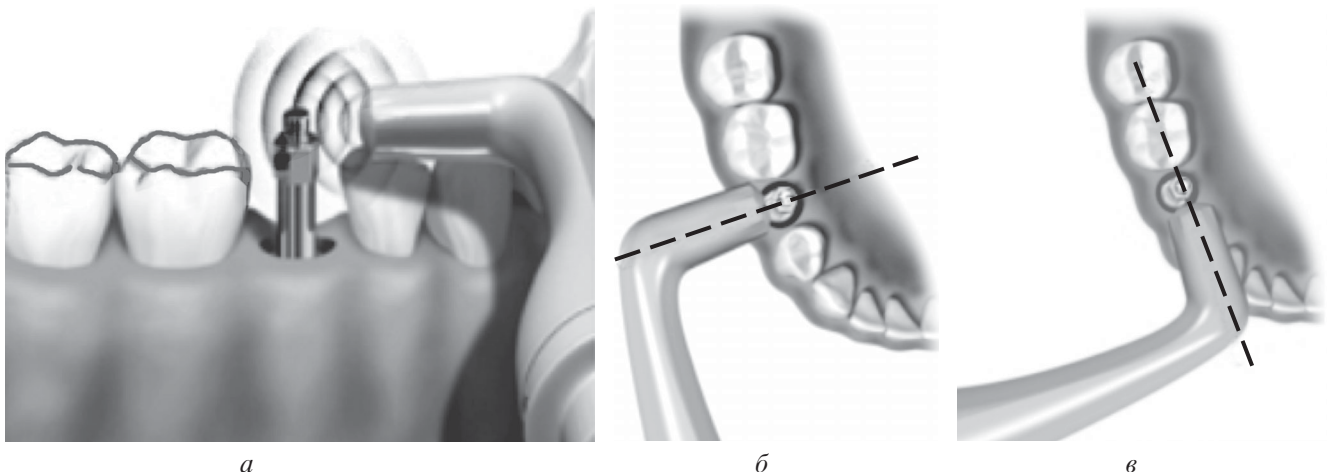


Рис. 1. Проведення частотно-резонансного аналізу (а-в)

плантата, слизова оболонка й окістя над нею ушиваються [1]. Протезування починається через 2–3 міс. на нижній щелепі, через 4–6 міс. — на верхній щелепі. Перед протезуванням встановлюють формувач ясенної манжетки (на 10–14 днів), потім його замінюють на опорний елемент — абатмен і проводять ортопедичну реабілітацію [1].

Пацієнти були поділені на дві однакові групи (по 23 особи). Визначення КСІ в обох групах виконувалося відразу після фіксації імплантата та на етапі протезування, перед фіксацією абатмена.

У контрольній групі діагностику та планування імплантації проводили з використанням загальноприйнятих методик за даними цифрової ортопантомографії. Відразу після операції пацієнтам цієї групи також проводили ортопантомографію. Пацієнтам основної групи додатково до описаних досліджень здійснювали конусно-променеву комп'ютерну томографію ділянки імплантації перед операцією та після неї.

### Результати дослідження та їх обговорення

Відомо, що використання конусно-променевої комп'ютерної томографії для діагностики й планування імплантації забезпечує більш точне визначення оптимального напрямку для встановлення імплантата з урахуванням будови щелепи та щільності кісткової тканини порівняно з ортопантомографією, що має виражатися у вищій стабільності імплантатів [3; 9].

Визначили, що стабільність імплантата, за даними післяопераційного частотно-резонансного дослідження, була вищою у пацієнтів основної групи. Слід зазначити, що в основній групі у 20 (87 %) випадках КСІ перевищував або дорівнював 65, що дозволяє проводити одномоментне протезування і навантаження імплантата [6]. У контрольній групі таке значення КСІ було отримане тільки у

10 (43,5 %) випадках, що пов'язано з браком інформації про будову кісткової тканини в зоні встановлення імплантата при плануванні імплантації за даними ортопантомографії. Середнє значення КСІ в основній групі становило  $68,9 \pm 8,4$ , у контрольній —  $62,6 \pm 13,1$ . В основній групі КСІ був достовірно ( $p < 0,05$ ) вищим.

При відкритті імплантатів на другому етапі КСІ в основній групі перевищував показник у контрольній (в основній —  $70,3 \pm 3,1$ ; у контрольній —  $69,1 \pm 4,7$ ), втім, відмінності між двома групами були статистично недостовірними ( $p > 0,05$ ), що свідчить про те, що навіть при недостатній первинній механічній фіксації імплантата при відстроченому навантаженні можна очікувати на поліпшення стабільності імплантата завдяки біологічній фазі остеointegraції. Внутрішньогрупові відмінності полягали у статистично достовірному збільшенні ( $p < 0,05$ ) стабільності імплантата в обох групах, більш вираженому в контрольній групі. Цей факт узгоджується з відомими літературними даними [4], де зазначено, що в імплантатах, які при встановленні мають низьке значення КСІ, з часом стабільність збільшується. Однак ті ж дослідники відзначають, що імплантати, які мають первинну стабільність нижче критичної (40–45), як правило, дезінтегруються [4; 6].

### Висновки

Таким чином, для контролю остеointegraції імплантатів слід рекомендувати частотно-резонансний аналіз, який надає об'єктивності оцінці та служить для доказовості досягнутої стабільності імплантатів у науково-практичних і юридичних цілях. Також мають значення можливість прогнозування стану періімплантних тканин та корекція плану реабілітації пацієнта (використання безпосереднього або відстроченого навантаження тощо).

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Дентальна імплантація* : навч. посібник / Є. Д. Бабов, В. О. Обуховський, Є. В. Гончаренко [та ін.]. – Одеса : ОНМедУ, 2012. – 144 с.
2. *Основи дентальної імплантації* / Е. Д. Бабов, В. Г. Шутурминський, Е. В. Гончаренко, С. А. Гулюк ; под ред. В. А. Обуховського. – Одеса : Первая рекламно-полиграфическая группа ; Изд. «ВМВ», 2010. – 112 с.
3. *Current Role of Cone-Beam Imaging Tomography in Implant Dentistry : Thematic Abstract Review* / С. Stanford, Т. Oates, R. Beirne, Jan-Eirik Ellingsen // *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. – 2007, May/June. – Vol. 22, Issue 3.
4. *A comparison between cutting torque and resonance frequency measurements of maxillary implants – a 20-month clinical study* / В. Friberg, L. Sennerby, N. Meredith, U. Lekholm // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 1999. – Vol. 28. – P. 297–303.
5. *Kessler-Liechti G. Stability Measurements of 1-Stage Implants in the Edentulous Mandible by Means of Resonance Frequency Analysis* / G. Kessler-Liechti, J. Zix, R. Mericske-Stern // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*. – 2008. – Vol. 23. – P. 353–358
6. *Resonance frequency analysis of implants subjected to immediate or early functional occlusal loading. Successful vs. failing implants* / R. Glauser, L. Sennerby, N. Meredith [et al.] // *Clin Oral Implant Res.* – 2004. – Vol. 15. – P. 428–434.
7. *Implant integration and stability // Esthetic implant dentistry: Soft and hard tissue*. Quintessence ; ed. by Palacci. – Chicago : Publ Inc, 2000. – P. 1–17.
8. *Measurement of Dental Implant Stability by Resonance Frequency Analysis and Damping Capacity Assessment: Comparison of Both Techniques in a Clinical Trial* / J. Zix, S. Hug, G. Kessler-Liechti, R. Mericske-Stern // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*. – 2008. – Vol. 23. – P. 525–530.
9. *Clinical application of a new cone-beam computerized tomography system to assess multiple two-dimensional images for the preoperative treatment planning of maxillary implants: Case reports* / S. Sato, Y. Arai, K. Shinoda, K. Ito // *Quintessence International*. – 2004. – Vol. 35, Issue 7. – P. 525–528.
10. *Tonetti M. S. Pathogenesis of implant failures* / M. S. Tonetti, J. Schmid // *Periodontal*. – 2000. – Vol. 4. – P. 127–138.



Стаття присвячена визначенню механічної стабільності ендосальних дентальних імплантатів на етапах остеointegraції. Механічна стабільність імплантата є важливим показником нормальної остеointegraції. Стабільність імплантатів визначали методом частотно-резонансного аналізу.

**Ключові слова:** механічна стабільність дентальних імплантатів, частотно-резонансний аналіз, остеointegraція.

This work is dedicated to stability of the dental implant in stages of osteointegration by the method of resonance frequency analysis. Mechanical stability of implant is an important parameter of a normal osteointegration. Implant stability was determined by the resonance frequency analysis method.

**Key words:** mechanical stability of dental implants, resonance-frequency analysis, osteointegration.

УДК 613.72+371.71+796

І. О. Калиниченко, *д-р мед. наук, проф.*,  
О. О. Скиба

## ОЦІНКА СТАНУ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ, ЯКІ ЗАЙМАЮТЬСЯ РІЗНИМИ ВИДАМИ СПОРТУ В СИСТЕМІ ДИТЯЧО-ЮНАЦЬКИХ СПОРТИВНИХ ШКІЛ (НА ПРИКЛАДІ СУМСЬКОЇ ОБЛАСТІ)

*Сумський державний педагогічний університет імені А. С. Макаренка,  
Навчально-науковий інститут фізичної культури*

Стан здоров'я дітей і підлітків продовжує залишатись актуальною медико-соціальною проблемою. Результати наукових досліджень свідчать про його прогресуюче погіршення, скорочення кількості здорових осіб і збільшення захворюваності дітей за усіма класами хвороб [1; 2]. Основні причини визначеного положення — соціально-економічні екологічні фактори, а також чинники навчального процесу дітей (постійно зростаюче інформаційне навантаження, незадовільні умови внутрішньошкільного середовища й організація режиму життєдіяльності) [3].

Серед численних заходів, спрямованих на зміцнення і збереження здоров'я нинішніх дітей і підлітків, провідне місце належить фактору рухової активності [4; 5]. Загальновідомо, що рухова активність є біологічним компонентом життєдіяль-

ності організму та позитивно впливає на здоров'я тільки в межах оптимальних величин. Фізичні навантаження, орієнтовані на досягнення високих спортивних результатів (як і недостатній рівень рухової активності), підвищують ризик виникнення відхилень у стані здоров'я, особливо на початку систематичних занять спортом.

Сучасний дитячо-юнацький спорт характеризується зниженням вікового цензу на усіх етапах підготовки юних спортсменів, інтенсифікацією навчально-тренувального процесу, який призводить до збільшення сумарного навантаження на дитячий організм, що одночасно зазнає впливу кількох факторів ризику: несприятливих умов довкілля, шкільних чинників, а також підвищених фізичних та емоційних навантажень, пов'язаних із заняттями спортом [6; 7]. Визначені фактори можуть

стати етіологічними чинниками виникнення та розвитку донозологічних станів і різних захворювань у юних спортсменів.

У зв'язку з цим необхідним є дослідження показника патологічної ураженості як важливого критерію стану здоров'я дітей, які починають систематично займатися спортом, що дозволить виявити ризик формування негативних зрушень функціональних можливостей організму під впливом фізичних навантажень і прогнозувати подальшу успішність спортивної діяльності.

**Мета** дослідження — вивчити стан здоров'я дітей, які займаються різними видами спорту в системі дитячо-юнацьких спортивних шкіл.

### Матеріали та методи дослідження

Оцінку стану здоров'я дітей, які займаються різними видами спорту, було проведено за по-



казником патологічної ураженості, визначеного за результатами комплексних медичних оглядів шляхом викопіювання інформації з первинної медичної документації в дитячо-юнацьких спортивних школах і загальноосвітніх навчальних закладах (ф. 026/о). Аналіз отриманих даних здійснено за класами хвороб відповідно до Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10).

Аналіз стану здоров'я проведено серед 407 дітей 5–10 років, груп початкової (перший рік навчання) та попередньої базової (другий рік навчання) підготовки, представників чотирьох груп видів спорту: циклічних (види спорту з переважним проявом витривалості та досягненням високої швидкості пересування), спортивних єдиноборств (види спорту, для яких провідне значення має швидкість реакції центральної нервової системи на подразники різного ступеня складності, функції аналізаторів і засвоєння оперативної інформації боротьби із суперником), спортивних ігор (види спорту, у яких ставляться підвищені вимоги до реакцій центральної нервової системи на подразники різного ступеня складності, зокрема до функціональної рухливості нервових процесів і функцій аналізаторів), складно-координаційних (види спорту, у яких ставляться підвищені вимоги до координації рухів). В основі лежить олімпійська класифікація видів спорту [8].

Розрахунок показника відносного ризику (RR) розвитку окремих захворювань проведено за формулою:

$$RR = \frac{IR_i}{IR_0} = \frac{A_i \div R_i}{A_0 \div R_0}$$

де RR (кількість випадків) — відносний ризик;  $IR_i$  та  $IR_0$  — коефіцієнти захворюваності;  $A_i$  та  $A_0$  — кількість випадків, а  $R_i$  та  $R_0$  — кількісні показники ризику для експонованої та неекспонованої вибірок [9].

Отримані дані підлягали математичній та статистичній оброб-

ці за допомогою програм Microsoft Excel 2010 і Statistica 8.0.

Дослідження виконано згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри спортивної медицини та валеології Сумського державного педагогічного університету імені А. С. Макаренка за темою «Фізіолого-гігієнічне та психолого-педагогічне обґрунтування здоров'я зберігаючої діяльності у закладах освіти» (державний реєстраційний номер 0109U004945).

### Результати дослідження та їх обговорення

За структурою патологічної ураженості провідне місце належить хворобам кістково-м'язової системи (29,98 %), на другому місці — хвороби ока та його придаткового апарату (8,85 %), на третьому — хвороби органів дихання (8,35 %) (рис. 1).

Аналіз відхилень у стані здоров'я дітей, які займаються різними видами спорту, дозволив установити, що серед представників спортивних єдиноборств спостерігається найбільша частка осіб (35,53 %) із захворюваннями опорно-рухового апарату порівняно з представниками спортивних ігор (26,19 %,  $p < 0,01$ ) і складно-координаційних видів спорту (24,17 %,  $p < 0,01$ ).

У структурі патологічної ураженості пріоритетне місце серед хвороб кістково-м'язової систе-

ми зберігається за порушенням постави (15,23 %) та плоскостопістю (13,27 %). Аналіз гендерних особливостей патологічної ураженості при порушеннях постави свідчить про те, що частка дівчаток із даною патологією є вірогідно вищою ( $p < 0,01$ ), ніж частка хлопчиків, — 17,54 і 10,79 % відповідно. Визначений факт пояснюється більшою схильністю осіб жіночої статі до колагенопатії. Необхідно зазначити, що плоскостопість не залежить від статевих відмінностей (указана патологія зустрічається серед 12,69 % хлопчиків і 14,39 % дівчаток).

За результатами оцінки показників патологічної ураженості при хворобах кістково-м'язової системи, залежно від специфіки виду, встановлено, що серед представників спортивних єдиноборств зафіксовано вірогідно вищу частку юних спортсменів із порушенням постави (20,39 %) порівняно з представниками спортивних ігор (14,29 %,  $p < 0,05$ ), циклічних (11,76 %,  $p < 0,001$ ) та складно-координаційних видів спорту (10,83 %,  $p < 0,01$ ). Визначені особливості можуть бути пов'язані з ранньою спеціалізацією та виконанням специфічних асиметричних фізичних навантажень, які негативно впливають на формування постави юних спортсменів.

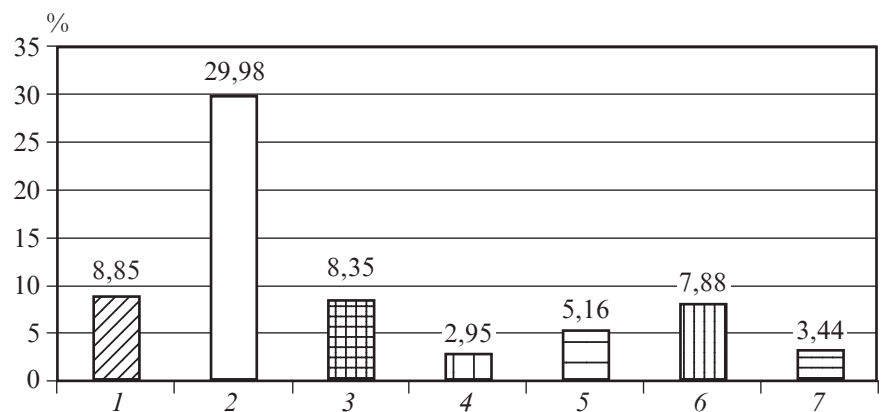


Рис. 1. Структура патологічної ураженості дітей, які відвідують дитячо-юнацькі спортивні школи Сумської області, %: 1 — хвороби ока та його придаткового апарату; 2 — хвороби кістково-м'язової системи; 3 — хвороби органів дихання; 4 — хвороби органів травлення; 5 — хвороби ендокринної системи; 6 — хвороби системи кровообігу; 7 — інші хвороби

Крім того, серед дітей, які займаються спортивними єдиноборствами, зареєстровано найбільшу частку осіб із ендокринною патологією (5,88%), у структурі якої 3,92% становить ожиріння.

Для хвороб ока та його додаткового апарату відсутня вірогідна відмінність між показниками патологічної ураженості серед представників різних видів спорту. Офтальмологічна патологія представлена переважно міопією (13,38%) і астигматизмом (9,75%), не залежить від специфіки тренувальної діяльності, а ймовірно, може бути викликана генетичними факторами та чинниками підвищеного навчального навантаження у загальноосвітніх навчальних закладах.

Оцінка показників патологічної ураженості при хворобах органів дихання дозволила встановити, що серед представників циклічних видів спорту спостерігається найбільша частка осіб (10,83%), у яких наявні хвороби органів дихання, порівняно з представниками спортивних єдиноборств (7,24%) і складно-координаційних видів спорту (5,95%,  $p < 0,05$ ).

Ймовірно, це пов'язано з тим, що тренувальна та змагальна діяльність легкоатлетів, біатлоністів, лижників-гонщиків здійснюється в умовах прямого впливу фізичних факторів повітряного середовища, що може зумовлювати виникнення захворювань верхніх дихальних шляхів.

Крім того, серед представників ігрових видів спорту зустрічається 9,80% юних спортсменів із захворюваннями органів дихання, що можуть спричинюватися забруднюючими агентами (пил, мікроорганізми, синтетичне покриття) критичних спортивних споруд, у яких проводиться навчальне тренування дітей і підлітків.

Серед порушень серцево-судинної системи, що найчастіше реєструються у представників циклічних видів спорту

(13,73%) порівняно з представниками спортивних єдиноборств (9,21%,  $p < 0,05$ ), складно-координаційних (9,17%,  $p < 0,05$ ) та ігрових видів спорту (4,76%,  $p < 0,001$ ), переважають кардіоміопатії (11,76%). Можна припустити, що негативний вплив чинить підвищене фізичне навантаження динамічного характеру під час розвитку витривалості у циклічних видах спорту на стан серцево-судинної системи за умови невідповідності таких навантажень функціональним можливостям організму юних спортсменів.

Для встановлення причинно-наслідкових зв'язків розвитку окремих захворювань було розраховано коефіцієнт RR. Визначено, що етіологічними чинниками розвитку захворювань у юних спортсменів є санітарно-гігієнічні фактори навчально-тренувального процесу й організація занять, а саме її невідповідність гігієнічним вимогам.

Установлено, що ризик можливого виникнення хвороб органів дихання у дітей залежить від температурно-теплогового режиму навчально-тренувальних приміщень і споруд (RR=3,26 при довірчому інтервалі (ДІ) 2,31–4,15). Крім того, серед юних спортсменів, які займаються у залах з освітленістю менше ніж 200 лк, існує ризик розвитку хвороб ока та його додаткового апарату (RR=1,24; ДІ 1,11–1,62).

Серед дітей, які займаються спортивними єдиноборствами у групах з перевищенням тривалості тижневого навантаження (більше ніж 4 год на тиждень), спостерігається підвищений RR щодо виникнення патології опорно-рухового апарату. Схильність до порушення постави зафіксовано у 2,54 випадку (при ДІ 1,31–4,16), до плоскостопості — у 1,26 випадку (при ДІ 1,04–1,50).

Необхідно зазначити, що серед представників циклічних видів спорту, для яких характерна невідповідність тривалості навчально-тренувальних за-

нять, існує ризик виникнення хвороб системи кровообігу, зокрема кардіоміопатії (RR=1,21; ДІ 0,97–1,49).

## Висновки

За структурою патологічної ураженості провідне місце належить хворобам кістково-м'язової системи (29,98%), на другому місці — хвороби ока та його додаткового апарату (8,85%), на третьому — хвороби органів дихання (8,35%).

У результаті аналізу показника патологічної ураженості, залежно від специфіки виду спорту, визначено, що серед дітей, які займаються спортивними єдиноборствами, відмічено вірогідно вищу частку осіб (35,53%) із захворюваннями опорно-рухового апарату, порівняно з представниками інших видів спорту ( $p < 0,01$ ). Питома вага груп дітей, у яких наявні хвороби органів дихання, є вірогідно більшою серед представників циклічних видів спорту та спортивних ігор ( $p < 0,05$ ), що може бути пов'язано з негативним впливом факторів навчально-тренувального процесу й умов спеціалізованих за видами спорту приміщень і споруд. Порушення діяльності серцево-судинної системи найчастіше реєструються у представників циклічних видів спорту (13,73%) порівняно з представниками інших видів спорту ( $p < 0,001$ – $0,050$ ), що можна пояснити виконанням високоінтенсивних фізичних навантажень великого об'єму.

Установлено, що етіологічними чинниками розвитку захворювань у дітей і підлітків є санітарно-гігієнічні фактори навчально-тренувального процесу й організація занять — її невідповідність гігієнічним вимогам.

**Перспективами подальших досліджень** є визначення провідних факторів внутрішньо-шкільного середовища дитячо-юнацьких спортивних шкіл та їх впливу на стан здоров'я дітей, які займаються різними видами спорту.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Даниленко Г. М. Дослідження ступеня напруги регуляторних механізмів у дозозологічній діагностиці здоров'я дітей та підлітків / Г. М. Даниленко, Л. В. Подрігало // Довкілля і здоров'я. – 2012. – № 1. – С. 53–56.
2. Шабунова А. А. Здоров'я населення в Росії: стан і динаміка / А. А. Шабунова. – Вологда : ИСЭРТ РАН, 2010. – 408 с.
3. Полька Н. С. Гігієнічне забезпечення умов життєдіяльності дітей у загальноосвітніх навчальних закладах / Н. С. Полька, С. В. Гозак / Гуманітарний вісник. – 2011. – № 23. – С. 186–190.
4. Двигательная активность студентов и ее место в структуре здоровья / И. В. Сергета, И. Л. Дунец, Н. В. Стоян [и др.] // Актуальные проблемы здоровья детей и подростков и пути их решения : материалы 3-го всероссийского конгресса с междунар. участием по школьной гигиене, 25–27 февраля 2012 г., Москва / под ред. чл.-корр. РАМН проф. В. Р. Кучмы. – М., 2012. – С. 367–368.
5. Калиниченко І. О. Гігієнічна оцінка добової рухової активності дітей 7–17 років / І. О. Калиниченко // Гігієна населених місць. – 2011. – № 57. – С. 312–318.
6. Гурьянов М. С. Состояние здоровья и пути совершенствования медицинского обслуживания воспитанников детско-юношеских спортивных школ : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.33 «Общественное здоровье и здравоохранение» / М. С. Гурьянов. – Казань, 2002. – 17 с.
7. Коган О. С. Научное обоснование роли медицины труда в профессиональном спорте : автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук : спец. 14.00.50 «Медицина труда» / О. С. Коган. – М., 2008. – 48 с.
8. Платонов В. Н. Система подготовки спортсменов в олимпийском спорте. Общая теория и ее практические приложения / В. Н. Платонов. – К. : Олимпийская литература, 2004. – С. 88–89.
9. Антомонов М. Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М. Ю. Антомонов. – К. : Фирма малого друку, 2006. – 558 с.

УДК 613.72+371.71+796

І. О. Калиниченко, О. О. Скиба

### ОЦІНКА СТАНУ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ, ЯКІ ЗАЙМАЮТЬСЯ РІЗНИМИ ВИДАМИ СПОРТУ В СИСТЕМІ ДИТЯЧО-ЮНАЦЬКИХ СПОРТИВНИХ ШКІЛ (НА ПРИКЛАДІ СУМСЬКОЇ ОБЛАСТІ)

Проаналізовано стан здоров'я дітей, які займаються різними видами спорту в системі дитячо-юнацьких спортивних шкіл. Визначено особливості показника патологічної ураженості за основними класами хвороб відповідно до Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10).

Установлено, що у структурі патологічної ураженості провідне місце належить хворобам кістково-м'язової системи (29,98%), на другому місці — хвороби ока та додаткового апарату (8,85%), на третьому — хвороби органів дихання (8,35%). Розраховано показник відносного ризику можливого виникнення хвороб у дітей, які займаються різними видами спорту. Невідповідність факторів навчально-тренувального процесу санітарно-гігієнічним вимогам і порушення в організації занять чинять негативний вплив на здоров'я юних спортсменів.

**Ключові слова:** стан здоров'я, діти, різні види спорту, дитячо-юнацькі спортивні школи.

UDC 613.72+371.71+796

I. O. Kalynychenko, O. O. Skyba

### EVALUATION OF HEALTH STATUS OF CHILDREN ENGAGED IN DIFFERENT KINDS OF SPORTS IN THE SYSTEM OF CHILD-YOUTH SPORTING SCHOOLS (ON EXAMPLE OF SUMY REGION)

It was analyzed the state of health of children engaged in different kinds of sports in the system of child-youth sporting schools. The peculiarities of pathological prevalence parameter for the main classes of diseases in according to the International classification of diseases (ICD-10) are defined.

It is established that in the structure of pathological prevalence the leading position is occupied by diseases of the musculoskeletal system (29.98%), followed by diseases of the eye and adnexa (8.85%), the third place is occupied by respiratory diseases (8.35%). It is calculated the relative risk of possible occurrence of diseases in children, who are engaged in different kinds of sports. Training process factors which do not satisfy the sanitary-hygienic requirements and violations in the organization of training have a negative impact on the health of young sportsmen.

**Key words:** status of health, children, different kinds of sports, child-youth sporting schools.

УДК 616.52-006.04:616.31

Л. С. Кравченко, канд. біол. наук,

С. О. Бас,

С. В. Щербаков, канд. хім. наук

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ПРОМЕНЕВИХ РЕАКЦІЙ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ХВОРИХ ПІСЛЯ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ НОВОУТВОРЕНЬ У ДІЛЯНЦІ ГОЛОВИ І ШИЇ ТА ЇХ УСУНЕННЯ

Одеський національний медичний університет

Останніми десятиліттями одним із провідних методів лікування новоутворень у ділянці голови і шиї визнана промене-

ва терапія. Незважаючи на досконалість сучасної радіологічної апаратури, при проведенні променевого лікування

виникають ураження навколишніх здорових тканин. Характерною рисою перебігу променевих уражень слизової оболон-



ки порожнини рота (СОПР) є тривалий перебіг, приєднання інфекційних ускладнень, порушення трофічних та обмінних процесів [1; 2]. Променеві ураження СОПР нерідко нівелюють досягнуті результати лікування основного захворювання, віддаляють можливість подальшого етапу лікування, створюють ризик ускладнень, що знижують якість життя хворих. У зв'язку з цим виникає необхідність пошуку заходів профілактики та лікування ускладнень променевої терапії.

**Мета** роботи — підвищення ефективності профілактики та лікування променевих реакцій слизової оболонки порожнини рота у хворих з новоутвореннями у ділянці голови і шиї, які піддавалися променевій терапії.

#### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені у 42 пацієнтів, які після променевого лікування новоутворень у ділянці голови і шиї страждали на ксеростомію та ураження СОПР. Пацієнти були розподілені на дві групи: контрольну і основну. У контрольній групі (20 осіб) проводилися загальноприйняті лікувальні заходи: професійна гігієна порожнини рота, санація, видалення зруйнованих зубів та їх коренів, навчання і рекомендація щодо використання для індивідуальної гігієни зубних щіток із м'якої щетини, часті полоскання рота антисептичними розчинами або відварами трав (з ромашки, шавлії), обробка уражених ділянок оливковою олією. Перед уживанням їжі хворим пропонували знеболювальні препарати (лідокоеїн 5 % гель), при сухості в роті — часті полоскання перевареною водою і застосування замітника слини (Oral Balance). Хворим основної групи (22 особи), крім загальноприйнятої терапії, призначали місцево на уражені ділянки СОПР апіканти з гелю «Апідент» на основі біологічно активних речовин [3], який харак-

теризується протизапальною, антиоксидантною дією та прискорює процеси регенерації тканин. Гелем «Апідент» пацієнти обробляли СОПР тричі на день протягом 2 тиж. самостійно. Хворих спостерігали впродовж 1–2 років, дослідження проводили до лікування, через 2 тиж., 1 міс. та через 3, 6, 12, 15 міс. після лікування.

Клінічне обстеження включало опитування й об'єктивне обстеження. При огляді порожнини рота відзначалися всі зміни — забарвлення, наявність різних патологічних елементів (пухирці, виразки, кірки, плями та ін.). Елементи ураження вимірювали. Особливу увагу приділяли стану вивідних проток слинних залоз, наявності і кількості виділеного з них секрету. При ознаках гіпертрофії вивідні протоки пальпували, інструментально визначали їх прохідність, саливацію за об'ємом нестимульованої та стимульованої слини. Підсумовуючи результати об'єктивного обстеження та суб'єктивну симптоматику, виділяли ксеростомію різного ступеня тяжкості (I–III ступені). Для кількісної оцінки вираженості ксеростомії досліджували швидкість секреції змішаної нестимульованої слини, швидкість стимульованої секреції, плинність.

Ступінь тяжкості променевих реакцій СОПР оцінювали відповідно до шкали RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) [4] Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria.

Для оцінки гігієнічного стану порожнини рота застосовували індекс Федорова — Володкіної; розчином Шиллера — Писарева змащували вестибулярні поверхні зубів, оцінка проводилася за п'ятибальною системою [5]. Наявність та інтенсивність запалення в яснах оцінювали за допомогою індексу гінгівіту РМА (С. Parma, 1960).

Для визначення ураження зубів карієсом використовували загальноприйнятий показник інтенсивності карієсу — КПУ [6].

Варіаційна статистична обробка даних проведена за допомогою програми Excel 2003 і Statistica 6.0. for Windows.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Більшість хворих після променевої терапії (70 %) скаржилися на постійну сухість у роті, біль при вживанні їжі та почервоніння СОПР і губ. Визначалися зміни СОПР з виразною гіперемією, набряком, втратою блиску і появою складок на слизовій оболонці щік, губ, м'якому піднебінні. Ерозії, вкриті фібрином, локалізувалися на червоній облямівці верхньої губи.

У всіх пацієнтів під час огляду визначалася ксеростомія, розрізнявана за I–III ступенями вираженості (табл. 1).

У процесі досліджень виявлено, що ступінь виразності ксеростомії безпосередньо залежить від загальної променевої дози. Симптоми, які характерні для III ступеня ксеростомії, проявлялися при отриманні кумулятивної дози опромінення 50–60 Гр та спостерігалися протягом 1,5–2 років.

Хворі з порушенням слиновиділення скаржилися на періодично виникаюче або постійне відчуття сухості в порожнині рота, на больові відчуття у проекції великих слинних залоз вказували 40–60 % хворих, болі мали ниючий характер, без чіткої локалізації. Відзначалися скарги на печіння у СОПР. При зовнішньому огляді збільшення навколо вушних і піднижньо-щелепних залоз не визначалося.

Таблиця 1  
Розподіл хворих із порушеннями слиновиділення залежно від дози опромінення,  $M \pm m$

Ступінь вираженості ксеростомії	Сумарна доза опромінення, Гр
I, n=20	41,08±7,64
II, n=10	50,56±6,26
III, n=10	57,10±8,18



Таблиця 2

**Клінічні ознаки залежно від ступеня вираженості ксеростомії у онкохворих, абс. (%)**

Клінічна ознака	Ступінь вираженості ксеростомії		
	I	II	III
Відчуття сухості у роті	16 (80)	10 (100)	10 (100)
Больові відчуття в слинних залозах	5 (25)	4 (40)	6 (60)
Біль, печіння у слизовій оболонці	4 (20)	5 (50)	6 (60)
Гіперемія слизової оболонки	4 (20)	6 (60)	8 (80)
Виразки на слизовій оболонці	0 (0)	1 (10)	3 (30)
Підвищення в'язкості слини	10 (50)	6 (60)	8 (80)
Зміни характеру слини	10 (50)	6 (60)	8 (80)
Зменшення кількості слини	14 (70)	8 (80)	7 (70)

Пальпаторно тканина залоз мала звичайну структуру і консистенцію. Стан тканин навколо рота не змінений, СОПР у деяких випадках була гіперемованою, у 10–30 % пацієнтів траплялися афтозні елементи на слизовій оболонці щік (табл. 2).

Відновлення слиновиділення у цих хворих спостерігалось протягом 3–15 міс. після опромінення. Динаміка вираженості ксеростомії при стоматологічному лікуванні онкохворих після променевої терапії подана у табл. 3. Як видно з даних табл. 3, відновлення слиновиділення до-

сить тривалий процес, при цьому в основній групі хворих він перебігав швидше і виразніше.

У всіх хворих після опромінення показники секреторної функції були знижені. У контрольній групі до стимуляції в середньому становили  $(0,44 \pm 0,02)$  мл/хв, після стимуляції  $(1,14 \pm 0,03)$  мл/хв, в основній групі —  $(0,45 \pm 0,02)$  мл/хв, після стимуляції  $(1,08 \pm 0,04)$  мл/хв. Знижена салівація, зумовлена дією опромінення, у процесі спостереження відновлюється або наближається до нормальних значень. Вірогідної різниці

у відновленні показників секреторної функції слинних залоз між хворими дослідних груп не визначено.

Під час спостереження за хворими зареєстровано симптоми променевої реакції СОПР: гіперемія, набряк, кровоточивість ясен, осередковий або зливний епітеліт, ерозивні та виразково-некротичні процеси. У 50–60 % пацієнтів після опромінення (20–40 Гр) виявлялися прояви променевого стоматиту, гіперемія слизової оболонки. Часто визначалися набряк, ерозії слизової оболонки, кровоточивість ясен, рідше — прояви осередкового або зливного епітеліту після опромінення сумарною дозою 40–60 Гр.

У процесі лікування апігелем в основній групі суттєво знижувалися прояви променевої ускладнень. Кровоточивість ясен, ерозії та виразки СОПР визначалися удвічі рідше через місяць після лікування, ніж у контрольній групі. При цьому явища некрозу та зливний епітеліт не спостерігалися у жодного пацієнта цієї групи через місяць після початку лікування (табл. 4).

Таблиця 3

**Вплив місцевого лікування на слиновиділення у онкохворих після променевої терапії, абс. (%)**

Ступінь ксеростомії	Контрольна група				Основна група			
	До лікування	1 міс.	6 міс.	1 рік	До лікування	1 міс.	6 міс.	1 рік
I	10 (50)	6 (30)	4 (20)	2 (10)	14 (63,6)	8 (36,4)	3 (13,6)	2 (9,1)
II	6 (30)	4 (20)	4 (20)	3 (15)	5 (22,7)	3 (13,6)	2 (9,1)	1 (4,55)
III	4 (20)	4 (20)	3 (15)	2 (10)	3 (13,6)	2 (9,1)	2 (9,1)	1 (4,55)
Норма	—	6 (30)	9 (45)	13 (65)	—	9 (40,9)	15 (68,2)	18 (81,8)

Таблиця 4

**Частота місцевих проявів променевої реакції у пацієнтів із новоутвореннями в ділянці голови та шії після променевої терапії у процесі лікування**

Об'єктивний симптом	Контрольна група				Основна група			
	До лікування	2 тиж.	1 міс.	3 міс.	До лікування	2 тиж.	1 міс.	3 міс.
Гіперемія	9	5	2	2	9	4	0	0
Набряк	6	4	3	3	8	3	1	1
Кровоточивість ясен	9	6	4	2	7	3	2	1
Осередковий епітеліт	5	4	3	2	5	3	1	0
Зливний епітеліт	2	1	0	0	3	1	0	0
Виразки	4	3	2	0	4	2	0	0
Некрози	2	2	1	1	1	1	0	0

**Зміна гігієнічного стану порожнини рота при лікуванні хворих із новоутвореннями в ділянці голови та шиї після променевої терапії**

Група	Індекс гігієни, бали	
	До лікування	Через 1 міс. лікування
Контрольна, n=20 P <sub>квих</sub>	2,41± ±0,32 —	2,18± ±0,26 >0,05
Основна, n=22 P <sub>квих</sub> P <sub>контр</sub>	2,48± ±0,30 >0,05	1,74± ±0,25 <0,05 >0,05

Перед початком лікування гігієнічний стан порожнини рота у 61 % пацієнтів було оцінено як незадовільний. Середній рівень якості гігієни, який визначали за допомогою індексу Федорова — Володкіної, дорівнював у середньому (2,44±0,31) бала. У цих же хворих виявлялася висока інтенсивність каріозного процесу (середнє значення індексу КПУ — 18,05±2,40). Розповсюдженість карієсу в обох групах хворих визначена у 100 %.

Після місячного курсу лікування було досягнуто статистично значуще покращання гігієнічного стану порожнини рота у пацієнтів основної групи, у контрольній групі зменшення індексу гігієни було невірорідним, менш вираженим (табл. 5).

Після місцевого застосування апігелю у пацієнтів основної групи спостерігалось тимчасове усунення сухості в роті, купірування відчуття дискомфорту, покращання стану СОПР, визначалися позитивні зрушення якісних характеристик ротової рідини (зменшувалися в'язкість, пінистість), що значно підвищувало якість життя хворих. Пацієнти здатні були вживати їжу без вираженого болісного синдрому і значно рідше вдавалися до полоскання порожнини рота чи використання штучної слини.

Порівняно з пацієнтами, яким проводилася протизапальна терапія традиційними методами, у хворих при застосуванні апігелю відзначено швидке зниження частоти виявлення набряку, ерозій СОПР, поменшали кровоточивість ясен, прояви осередкового та зливного епітелітів, виразково-некротичних процесів. Спостерігалось зниження ступеня вираженості ксеростомії, що сприяло покращанню гігієнічного стану порожнини рота, запобіганню

вторинної мікробної колонізації уражених слизових поверхонь. Застосування гелю «Апідент» скорочувало терміни відновлення структурно-функціональної цілісності СОПР, що підвищувало якість життя хворих, сприяло їх реабілітації.

### Висновки

Гель «Апідент» при місцевому застосуванні в комплексній терапії променевих реакцій СОПР у хворих із новоутвореннями в ділянці голови і шиї, які отримали променево лікування, швидше знижує клінічні прояви та купірує їх.

Включення в схему лікування апігелю сприяє зменшенню ступеня ксеростомії, покращанню гігієнічного стану порожнини рота.

Результати досліджень свідчать про перспективність застосування гелю «Апідент» при лікуванні та профілактиці променевих реакцій СОПР у хворих з новоутвореннями в ділянці голови і шиї після променевої терапії для підвищення якості життя та рівня реабілітації.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Профилактика и лечение ранних лучевых реакций слизистой оболочки полости рта и глотки препаратами «Колетекс-гель-ДНК» и «Колетекс-гель-ДНК-Л» у больных со злокачественными новообразованиями орорингеальной зоны / Л. З. Вельшер, А. В. Бойко, Н. П. Шипилина, А. В. Нечеснюк // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 2012. — Т. 57, № 1. — С. 39–45.*
2. *Воробьев Ю. И. Лучевая терапия злокачественных опухолей челюстнолицевой области и стоматологические проблемы / Ю. И. Воробьев // Российский стоматологический журнал. — 2006. — № 5. — С. 24–29.*
3. *Пат. 65288 Україна, МПК (2007) : А61К31/70, А61К31/195, А61К35/56 Гель для лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота різного генезу / Кравченко Л. С., Солоденко Г. М. ; заявник та патентовласник Одес. нац. мед. ун-т. — № u201108599 ;*

заяв. 11.07.2011 ; опубл. 25.11.2011 ; Бюл. № 22.

4. *Пожарицкая М. М. Роль слюны в физиологии и развитии патологического процесса твердых и мягких тканей полости рта. Ксеростомия. Стимуляция слюноотделения / М. М. Пожарицкая // Клиническая стоматология. — 2005. — № 3. — С. 42–45.*

5. *Нурмагомедов А. М. Гигиена полости рта, состояния зубов и разработка мер защиты у больных злокачественными опухолями челюстнолицевой области при проведении лучевой терапии / А. М. Нурмагомедов // Медицинская радиология. — 1992. — № 2. — С. 64–69.*

6. *Ростока Д. Слюна и кариес зубов: диагностические тесты в зубоврачебной практике / Д. Ростока, Ю. Кройча, В. Кузнецова // Стоматология. — 2001. — № 5. — С. 7–10.*

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ПРОМЕНЕВИХ РЕАКЦІЙ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ХВОРИХ ПІСЛЯ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ НОВОУТВОРЕНЬ У ДІЛЯНЦІ ГОЛОВИ І ШИЇ ТА ЇХ УСУНЕННЯ

Застосування гелю «Апідент» у комплексній терапії променеви реакцій слизової оболонки порожнини рота (СОПР) у хворих із новоутвореннями у ділянці голови і шиї після проведення променевого лікування благотворно впливало на об'єктивні та суб'єктивні симптоми променеви реакцій. Відзначено швидке зниження частоти виявлення набряку, ерозій СОПР, визначалося менше випадків кровоточивості ясен, явищ осередкового та зливного епітелітів, виразково-некротичних процесів. Спостерігалось зниження ступеня вираженості ксеростомії, що сприяло покращанню гігієнічного стану порожнини рота, запобіганню вторинній мікробній колонізації уражених слизових поверхонь. Застосування гелю «Апідент» скорочувало терміни відновлення структурно-функціональної цілісності СОПР, що підвищувало якість життя хворих, пришвидшувало їх реабілітацію.

**Ключові слова:** променева терапія, променеві реакції, лікування, слизова оболонка порожнини рота, ксеростомія.

## CLINICAL EFFECTS IN MANIFESTATIONS OF RADIATION REACTIONS OF THE ORAL MUCOUS MEMBRANE IN PATIENTS AFTER RADIATION THERAPY OF MALIGNANT NEOPLASMS IN THE AREA OF THE HEAD AND NECK AND THEIR REMOVAL

The application of the gel "Apident" in the complex therapy of radiation reactions of oral mucous membrane (OMM) in patients with neoplasms in the area of the head and neck after radiation treatment influenced favorably the objective and subjective symptoms of radiation reactions. There was observed fast fall in frequency of edema, OMM erosion, there were less often marked gingival hemorrhage, phenomena of focal and confluent epitheliitis, ulcerous-necrotic processes. There was noted reduction in the level of xerostomia manifestation, which promoted improvement of the oral hygienic condition, prevention of the secondary microbic colonization of the damaged mucous surfaces. The application of the gel "Apident" reduced terms of restoration of OMM structural-functional integrity, which improved life quality of patients and promoted their rehabilitation.

**Key words:** radiation therapy, radiation reactions, treatment, the oral mucous membrane, xerostomia.

УДК 616-002.3-056.5-076-085.33-085.37-06:612.017.1

М. М. Мішина, *д-р мед. наук, проф.*

## ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ НА СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ ТА ЦИТОКІНОВИЙ БАЛАНС У ДІТЕЙ З ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИМИ ПРОЦЕСАМИ

*Харківський національний медичний університет*

### Вступ

Проблеми терапії гнійно-запальних процесів (ГЗП) й пов'язаних з цим ускладнень, продовжують залишатися актуальними. Труднощі ранньої діагностики цих ускладнень, тривале лікування з низьким терапевтичним ефектом надають даній проблемі важливого медико-соціального й державного значення. Однією з причин несприятливих результатів лікування ГЗП є імунодепресивний стан. За останні десятиліття проведено низку досліджень, спрямованих на вивчення імунної відповіді та її порушень, а також шляхів корекції у різних груп хворих з гнійно-запальними процесами. Хірургічна агресія, у першу

чергу, впливає на показники клітинної ланки імунітету, призводячи до зниження рівня лімфоцитів периферичної крові в перші дві-три доби після операції, порушення нормального співвідношення між Т- і В-лімфоцитами і співвідношення між субпопуляціями Т-лімфоцитів [1; 9].

Імунодефіцит у хворих з післяопераційними гнійно-септичними процесами має складний патогенез, у розвитку якого великого значення, поряд з високим рівнем ендотоксикозу, мікроциркуляторних розладів і порушеннями анаболічних процесів, набувають кількісні та якісні зміни основних ланок імунної системи. Зниження імунного потенціалу організму у пацієнта сприяє підвищенню як про-

запальних, так і ГЗП, але й збільшує ризик його генералізації та вторинного інфікування. Сьогодні приділяється велика увага патогенезу порушень імунної відповіді та її корекції при хірургічних ГЗП [7; 8]. В основі вторинного імунодефіциту при даній патології лежать кілька механізмів: загибель клітинних популяцій, дисбаланс клітинних популяцій, функціональна клітинна блокада рецепторів за рахунок зв'язування рецепторного апарату мікробними екзо- і ендотоксинами. У ранній фазі виникають такі порушення в імунній системі: зниження рівня активних речовин, що беруть участь у регуляції гуморального та клітинного імунітету, зменшення відносного й аб-

солютного вмісту Т- і В-лімфоцитів; збільшення вмісту низькодиференційованих клітин, що не володіють специфічними властивостями імунокомпетентних клітин [2; 6].

Внаслідок цих змін відбуваються зниження синтезу анти-тіл, бактерицидної функції макро- і мікрофагів, зменшення синтезу медіаторів, які беруть участь у формуванні механізму міграції клітин у вогнище запалення, а також у порушенні диференціювання імунокомпетентних клітин. Загальновідомо, що ступінь порушення показників діяльності імунної системи залежить від її вихідного рівня та сили впливу патогенних факторів. Проте підсумовуючи всі отримані дані, можна стверджувати, що незалежно від початкового стану імунної системи у хірургічних хворих зміни, які відбуваються в імунному статусі, однотипні та реєструються як на клітинному, так і на гуморальному рівні [3; 11].

**Метою** даного дослідження була оцінка впливу комплексної терапії на імунний та цитокіновий стан у дітей з гнійно-запальними процесами.

#### Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були імунограми хворих дітей із гнійно-запальними інфекціями: гострим післяопераційним перитонітом (n=24), гострим гематогенним остеомієлітом (n=15), гострою деструктивною пневмонією (n=19). Матеріал для дослідження брали до терапії та після проведеного лікування. Імунні клітини були визначені за допомогою моноклональних антитіл (МКА) фірми Serotec, рівні цитокінів та імуноглобулінів — методом імуноферментного аналізу [4; 5]. Дані оброблені методами варіаційної статистики [10].

#### Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження стану клітинної та гуморальної ланок імунної системи і показни-

ків неспецифічної резистентності у дітей із ГЗП до лікування свідчать про такі зміни: у сироватці крові відбулося збільшення вмісту IgA і IgG у 50 %, а IgM — у 30 % обстежених. При аналізі абсолютних показників ця тенденція зберігалася — збільшення концентрації IgA — (2,56±0,31) г/л і IgG — (16,19±±1,61) г/л перевищувало контрольні значення. У 100 % обстежених спостерігався підвищений рівень утворення циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Відносна й абсолютна кількість субпопуляцій лімфоцитів мала тенденцію до зниження функціональної активності лімфоцитів (табл. 1).

Зниження здатності лімфоцитів виділяти лімфокіни зумовлює тривалі персистенції збуд-

ників гнійно-запальних процесів і зниження специфічного імунного захисту. Фагоцитарна кількість нейтрофілів (ФІ (51,71±±5,61) %) та їх поглинальна здатність (ФЧ 2,46±0,39) були нижче контрольних значень (табл. 2). При аналізі здобутих результатів після комплексної терапії, яку проводили протягом 10 діб, що включала різні комбінації препаратів цитокінокоректора РЛ, імуномодулятора ПО з протимікробним препаратом ЦП. Було встановлено, що у гуморальній ланці імунітету (табл. 3) відзначається достовірне підвищення концентрації IgA — (3,69±0,15) г/л у сироватці крові дітей з ГЗП, які отримували комплексну терапію, що включала застосування ЦП з РЛ і ПО.

Таблиця 1

Показники лімфоцитограми у дітей із гнійно-запальними процесами на фоні застосування комплексної терапії

Показник	До терапії (контроль)	Групи дітей із застосуванням ЦП		
		РЛ, n=19	ПО, n=18	РЛ+ПО, n=21
Лейкоцити, ·10 <sup>9</sup> (1,5–2,4)	1,73±0,25	1,88±0,19	1,61±0,21	2,18±0,53
CD3, % (60–80)	43,18±1,97	74,33±1,73*	70,00±3,20*	69,17±2,49*
CD3, ·10 <sup>9</sup> (1,0–2,4)	0,25±0,17	1,40±0,17*	1,13±0,15*	1,21±0,14*
CD4, % (33–50)	24,11±1,45	41,33±4,49*	40,20±2,08*	42,00±2,42*
CD4, ·10 <sup>9</sup> (0,6–1,7)	0,16±0,10	0,78±0,08*	0,64±0,08*	0,73±0,20*
CD8, % (16–39)	14,98±2,26	32,33±3,67**	30,00±2,16*	27,00±1,52*
CD8, ·10 <sup>9</sup> (0,3–1,0)	0,99±0,07	0,60±0,05*	0,49±0,07*	0,49±0,05*
CD16, % (3–20)	2,03±2,17	11,00±3,26	15,20±2,95*	17,33±2,33*
CD16, ·10 <sup>9</sup> (0,03–0,5)	0,02±0,07	0,21±0,05	0,24±0,04	0,33±0,06
CD19, % (5–22)	8,60±1,57	11,66±1,05	14,80±1,77	11,83±0,70
CD19, ·10 <sup>9</sup> (0,04–0,4)	0,02±0,04	0,22±0,02	0,25±0,06	0,35±0,07
PTML, % (30–75)	75,80±5,55	70,66±15,91	88,20±6,76*	79,33±5,31

Примітка. У табл. 1–3: ЦП — цефепім; РЛ — ронколейкін; ПО — поліоксидоній; \* — p≤0,001 порівняно з контрольною групою.



**Показники фагоцитарної активності  
у дітей із гострими запальними процесами  
на фоні застосування комплексної терапії**

Показник	До терапії (контроль)	Групи дітей із застосуванням ЦП		
		РЛ, n=19	ПО, n=18	РЛ+ПО, n=21
ФІ, %	51,71±5,61	69,50±7,35	64,66±3,26	84,67±4,10*
ФЧ	2,46±0,39	3,60±0,30	3,24±0,24	5,60±0,21*
НСТ, %	36,25±3,74	30,00±4,19	43,33±6,53*	33,00±4,91

Таблиця 3

**Показники гуморального імунітету  
у дітей із гострими запальними процесами,  
які отримували комплексну терапію**

Показник	До терапії (контроль)	Групи дітей із застосуванням ЦП		
		РЛ, n=19	ПО, n=18	РЛ+ПО, n=21
IgA, г/л	2,56±0,31	1,81±0,52*	1,70±0,47*	3,69±0,15*
gM, г/л	2,46±0,16	1,60±0,50*	1,47±0,27	1,31±0,15*
IgG, г/л	16,19±1,61	15,68±3,65	13,78±1,15*	12,29±1,02
ЦІК, од. опт. щільності	185,43±17,68	146,60±14,40*	165,00±13,34	106,21±15,05*

При аналізі показників неспецифічної резистентності встановлено достовірне підвищення фагоцитарної, поглинальної та міграційної функцій нейтрофілів у групі дітей, які отримували комплексну терапію. Застосування комбінованої терапії викликало збільшення концентрації IgA та підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів, що може бути зумовлено спроможністю ПО й РЛ впливати на стан Т-хелперів, які внаслідок цього набувають здатності відповідати на патогени активацією. Вміст ЦІК у сироватці крові достовірно не підвищувався.

При оцінці цитокинового статусу було відзначено зниження рівнів прозапальних цитокинів у сироватці крові (рис. 1).

Рівень TNF $\alpha$  у дітей, які отримували терапію, що включала ЦП та ПО становив (106,7±4,1) пкг/мл, у дітей, які отримували терапію ЦП з РЛ, — знижувався до (74,1±8,3) пкг/мл, що було нижчим, ніж до лікування — (193,6±2,0) пкг/мл, але у 3,15 разу більшим, ніж у здорових дітей — (23,5±1,3) пкг/мл. Динаміка показників IL-1 $\beta$  у групі дітей, які отримували терапію, що включала ЦП та ПО, — (120,0±30,8) пкг/мл, та у групі дітей, які отримували терапію, що включала ЦП, РЛ та ПО, — (64,8±15,3) пкг/мл, значно різнилася: порівняно зі здоровими дітьми показники залишаються високими, проте у групі дітей, які отримували комбіновану терапію ЦП, РЛ та ПО, цей показник був майже удвічі меншим, ніж у дітей, які отримували терапію без цитокинокоректора. У групі дітей, які отримували терапію, що включала ЦП та ПО, цей показник залишався високим — (101,1±2,4) пкг/мл. Динаміка показників серореактивного білка (СРБ) у групі дітей, які отримували терапію, що включала ЦП та ПО, — (47,9±0,9) мг/л, та у групі дітей, які отримували терапію, що включала ЦП, РЛ і ПО, — (12,8±0,4) мг/л — також значно різнилася: порівняно зі здоро-

вими дітьми показники залишаються високими, але у дітей, які отримували комбіновану терапію, що включала ЦП, РЛ та ПО, цей показник був у 3,7 разу меншим, ніж у групі дітей, що отримували терапію без цитокинокоректора. Рівень СРБ у групі дітей, які отримували тера-

пію, що включала ЦП і РЛ, залишався досить високим — (22,8±4,1) мг/л, що було у 1,78 разу вищим, ніж у групі дітей, які отримували комбіновану терапію, що включала ЦП, РЛ та ПО (p<0,05).

Показники усіх маркерів запалення у дітей з ГЗП, які отримували

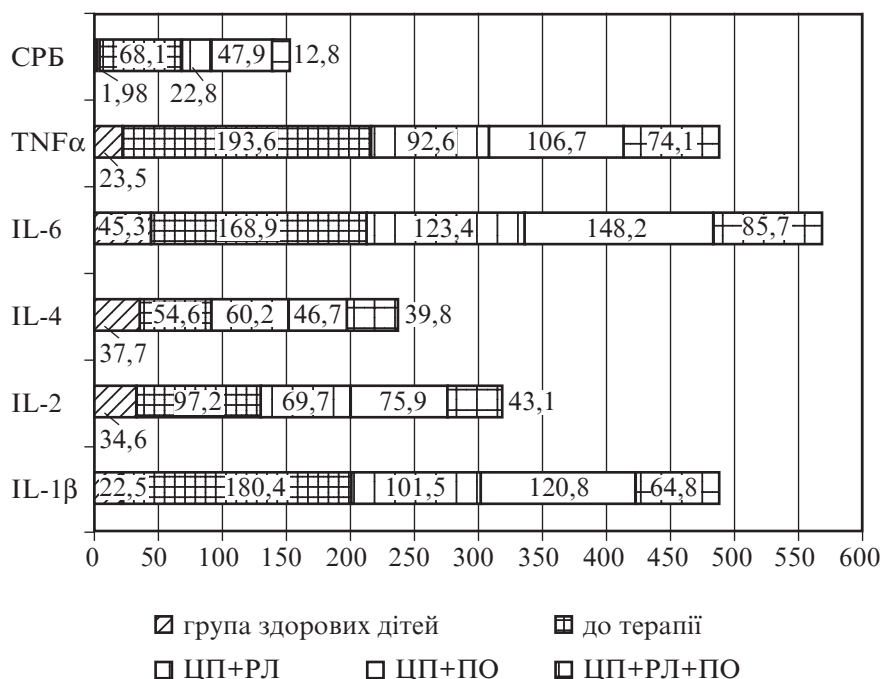


Рис. 1. Показники цитокинового балансу у дітей із гострими запальними процесами до лікування та після комплексної терапії

мували комплексну терапію, що включала ЦП і ПО або ЦП і РЛ, були достовірно вищими ( $p < 0,001$ ), ніж у групі порівняння (здорові діти). Зниження рівнів прозапальних цитокінів ( $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$ ), СРБ у групі дітей, які отримували терапію, що включала ЦП, РЛ і ПО, свідчить про зменшення інтенсивності запального процесу у дітей з ГЗП.

### Висновки

На підставі отриманих даних можна констатувати, що застосування в комплексній терапії імуномодулятора поліоксидонію та цитокінокоректора ронколейкіну сприяє відновленню адекватної імунної відповіді.

**Перспективи подальших досліджень** пов'язані з розробкою схем комбінованої терапії на підставі визначення стану ендогенної інтоксикації при гнійно-запальних процесах у дітей для нормалізації активності антиоксидантної системи.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Акимова В. Н.* Маркеры системного воспалительного ответа при острых абдоминальных заболеваниях [Электронный ресурс] / В. Н. Акимова, Н. З. Луцив, О. П. Цимбала // *Современные проблемы науки и образования*. – 2013. – № 6. – Режим доступа : <http://www.science-education.ru/113-11322>
2. *Бондаренко А. Л.* Актуальные вопросы этиопатогенеза и лечения сепсиса / А. Л. Бондаренко // *Сепсис. Проблемы диагностики, терапии та профилактики* : матеріали наук.-практ. конф. – Харків, 2006. – С. 49–50.
3. *Іфтодій А. Г.* Профилактика та комплексне лікування післяопераційних гнійно-запальних ускладнень в порожнинній хірургії / А. Г. Іфтодій, В. П. Піщак, І. Й. Сидорчук. – Чернівці : Мед. академія, 2004. – 200 с.
4. *Иммунологические методы исследований* / под ред. И. Лефковитса, П. Перниси ; пер. с англ. ; Швейцария. Базельский ин-т иммунологии. – М. : Мир, 1988. – 527 с.
5. *Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов человека с помощью панели моноклональных антител* / А. В. Филатов, П. С. Багурин, Н. А. Маркова [и др.] // *Гематология и трансфузиология*. – 1990. – № 1. – С. 16–19.

6. *Козлов В. К.* Иммунопатогенез и цитокиноterapia хирургического сепсиса : пособие для врачей / В. К. Козлов. – СПб., 2002. – 48 с.

7. *Кузнецов А. А.* Дискуссионные аспекты проблемы сепсиса / А. А. Кузнецов // *Сепсис. Проблемы диагностики, терапии та профилактики* : матеріали наук.-практ. конф. – Харків, 2006. – С. 19–22.

8. *Дисбаланс цитокинов как фактор патогенеза гнойно-септических заболеваний и иммунокорригирующие эффекты лейкинферона* / В. П. Кузнецов, В. П. Маркелова, В. А. Лазанович [и др.] // *Медицинская иммунология*. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 11–20.

9. *Курбанов А. И.* Современные представления о механизме действия антиоксидантов на фагоцитоз / А. И. Курбанов // *Международный медицинский журнал*. – 2008. – № 3. – С. 104–107.

10. *Ланач С. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Ланач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : МОРИОН, 2000. – 320 с.

11. *Evans T. J.* Cytokine-treated human neutrophils contain inducible nitric oxide synthase that produces nitration of ingested bacteria / T. J. Evans, L. D. K. Buttery, A. Carpenter // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2006. – Vol. 93. – P. 53–58.

УДК 616-002.3-056.5-076-085.33-085.37-06:612.017.1

М. М. Мішина

#### ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ НА СТАН ІМУНОЇ СИСТЕМИ ТА ЦИТОКІНОВИЙ БАЛАНС У ДІТЕЙ З ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИМИ ПРОЦЕСАМИ

На підставі отриманих результатів проведена оцінка імунного і цитокінового статусів у дітей з гнійно-запальними процесами до і після комплексної терапії, яка проводилася протягом 10 діб і включала різні комбінації препаратів цитокінокоректора ронколейкіну, імуномодулятора поліоксидонію з протимікробним препаратом цефепімом.

Відмічається достовірне підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів і концентрації IgA в сироватці крові дітей з гнійно-запальними процесами, що отримували комплексну терапію, при якій застосовувалися цефепім з ронколейкіном і поліоксидонієм. Показники всіх маркерів запалення у дітей з гнійно-запальними процесами, що отримували комплексну терапію, яка включала цефепім і поліоксидоній або цефепім і ронколейкін, були достовірно вищими ( $p < 0,001$ ), ніж у групі порівняння (здорові діти) або у групі дітей, що отримували цитокінокоректор та імуномодулятор комплексно з протимікробним препаратом. Зниження рівнів прозапальних цитокінів ( $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$ ), СРБ у групі дітей, що отримували терапію, яка включала цефепім, ронколейкін і поліоксидоній, свідчить про зменшення інтенсивності запального процесу у дітей з гнійно-запальними процесами.

**Ключові слова:** імунний статус, цитокіни, фагоцитоз, гнійно-запальний процес.

UDC 616-002.3-056.5-076-085.33-085.37-06:612.017.1

M. M. Mishina

#### INFLUENCE OF COMBINED THERAPY ON THE IMMUNE SYSTEM AND CYTOKINE BALANCE IN CHILDREN WITH PURULENT INFLAMMATORY PROCESSES

Based on research data it was evaluated immune and cytokine state in children with purulent inflammatory processes before and after complex therapy, which was held for 10 days and included various combinations of cytokine corrector roncoleukin, immunomodulator polyoxidonium and antimicrobial drug cefepim.

A significant increase in the neutrophils phagocytic activity and IgA concentration in the serum of children with purulent inflammatory processes receiving combined therapy of cefepim with roncoleukin and polyoxidonium was shown. All markers of inflammation in children with purulent processes receiving complex therapy including cefepim + polyoxidonium or cefepim + roncoleukin were significantly higher ( $p < 0.001$ ), than in group of healthy children or in a group of children who received cytokine corrector and immunomodulator together with an antimicrobial agent. Reduce in levels of proinflammatory cytokines ( $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$ ) and C-reactive protein in the group of children who received therapy with cefepim, roncoleukin and polyoxidonium indicates a decrease in inflammatory process intensity in children with purulent processes.

**Key words:** immune state, cytokines, phagocytosis, purulent inflammatory processes.

## СТАН ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ СЛИННИХ ЗАЛОЗ І РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРІОДУ

Одеський національний медичний університет,  
ДУ «Інститут стоматології НАМН України», Одеса

Віковий період, протягом якого в організмі відбувається внутрішня перебудова, що завершується досягненням статевої зрілості, називають пубертатним [1]. Процес супроводжується різкими ендокринними порушеннями, бурхливим ростом, значними змінами в життєдіяльності організму, на тлі яких можливі вегетативні розлади [2].

Як відомо, стан вегетативної нервової системи (ВНС), що зберігає за різних умов гомеостаз, забезпечує погоджену дію органів і систем при різних несприятливих умовах, багато в чому визначає рівень функціональних резервів організму [2]. У пубертатному періоді значно зростає активність симпатичної та парасимпатичної ланок ВНС. Висока симпатoadреналова активність потрібна для забезпечення ростових процесів енергією, парасимпатична — для збільшення, анаболічних процесів, синтезу білка. Тому симптоми вегетативної дисфункції наявні в усіх без виключення підлітків [3; 4].

У зв'язку з цим слід очікувати, що нестійкість ВНС може призвести і до розбалансування функції слинних залоз і, як наслідок, зниження об'ємів слини, що надходить у ротову порожнину.

Слина є однією з важливих біологічних рідин людини. Особливість складу та властивостей слини сприяє підтримці гомеостазу порожнини рота [5]. Як природне рідке біологічне середовище слина відіграє величезну роль у життєдіяльності зубів,

слизової оболонки порожнини рота (СОПР) і пародонта [6].

**Мета** дослідження полягала у вивченні функціональної активності слинних залоз, стану зубів і СОПР, а також стану гігієни ротової порожнини у підлітків залежно від рівня саливації (норма, гіпосаливація).

### Матеріали та методи дослідження

У дослідженнях взяли участь діти віком 13–15 років (усього 98 дітей, з них 51 дівчинка віком 13 років і 47 хлопчиків віком 15 років), які були розділені на дві групи: з нормальним і зниженим рівнем саливації.

Слід зазначити, що у дівчаток найбільші зміни в організмі відбуваються між 11 і 15 роками, а у хлопчиків — між 12 і 16 роками.

У дітей не було виявлено хронічних соматичних захворювань і всі вони мешкали в регіонах з недостатнім вмістом

фтору в питній воді. У дітей вивчали наступні показники: швидкість саливації, гігієнічний індекс (ГІ) Гріна — Вермільона, інтенсивність карієсу, індекс заpalення ясен (РМА).

Рівень слиновиділення досліджували уранці за однакових умов: не менше ніж через 2 год після вживання їжі та води, а також догляду за порожниною рота. Виразали у мілілітрах на хвилину. За норму прийнято рівень слиновиділення 0,5 мл/хв.

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати досліджень наводяться у табл. 1 і 2. Вивчення швидкості саливації у дітей пубертатного періоду показало, що тільки у 28,6 % випадків спостерігався нормальний рівень саливації, а у 71,4 % — знижений. При цьому переважали діти з гіпосаливацією 1-го та 2-го ступенів. Дітей з абсолютною сухістю СОПР не виявлено (див. табл. 1).

Таблиця 1

Кількісне співвідношення дітей пубертатного періоду з нормальним рівнем саливації та гіпосаливацією

Рівень саливації, мл/хв	Кількість дітей, абс. (%)	Середні показники рівня саливації, мл/хв	Індивідуальні відхилення від середніх показників, мл/хв
Нормальний (понад 0,5)	28 (28,6)	0,57±0,06	0,71...0,52
Гіпосаливація			
1-го ступеня (0,49–0,35)	34 (34,7)	0,39±0,04	0,46...0,35
2-го ступеня (0,34–0,25)	30 (30,6)	0,28±0,03	0,33...0,26
3-го ступеня (0,24–0,10)	6 (6,1)	0,19±0,03	0,23...0,10
Ксеростомія (нижче 0,1)	0 (0)	—	—



Таблиця 2

**Розповсюдженість та інтенсивність стоматологічної патології у дітей пубертатного періоду з нормальним рівнем салівації та гіпосалівацією**

Рівень салівації, мл/хв	Кількість дітей	ГІ	Карієс		Запалення ясен (РМА)	
			Розповсюдженість, %	Інтенсивність (КПУ)	%	бали
Норма (0,57±0,06)	28	1,65±±0,18	72	4,1±0,4	28,5±3,1	1,3±0,2
Гіпосалівація (0,29±0,03)	70	2,30±±0,23 p<0,05	88	6,1±0,7 p<0,02	41,4±4,9 p<0,05	1,9±0,2 p<0,05

*Примітка.* Достовірність відмінностей *p* розрахована щодо даних, зафіксованих у групі дітей з нормальним рівнем салівації.

Для вивчення стоматологічної патології у дітей пубертатного періоду усі досліджувані були розділені на дві групи: з нормальним і зниженим рівнем салівації. Результати досліджень показали, що у дітей обох груп спостерігалися недостатній рівень гігієни порожнини рота, висока розповсюдженість та інтенсивність карієсу, наявність гінгівіту.

При порівнянні отриманих результатів виявлені значні відмінності за багатьма показниками. У дітей з гіпосалівацією ГІ був значно вищим і свідчив про незадовільний гігієнічний стан ротової порожнини. Слід зазначити, що однією з найважливіших функцій слини є очищення, тому отримані дані цілком обґрунтовані і прогнозовані (див. табл. 2).

Розповсюдженість карієсу була вищою, хоча і незначно, а інтенсивність — достовірно ви-

щою. Показники розповсюдженості запального процесу у дітей обох груп свідчили про наявність генералізованої форми гінгівіту (РМА більше 25 %), показники інтенсивності запалення були значно вищими у дітей з гіпосалівацією; це свідчить про те, що запалення розповсюдилося на маргінальний край ясен.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що, незалежно від рівня салівації, у дітей спостерігалися досить високі розповсюдженість та інтенсивність карієсу і запальних захворювань СОПР. Цьому сприяли два важливі чинники: недостатнє надходження фтору в організм і, поза сумнівом, напружений гормональний фон в організмі, що особливо помітно проявляється у дівчаток у 13 років і у хлопчиків — у 15 років.

Водночас у підлітків з гіпосалівацією розповсюдженість

та інтенсивність стоматологічної патології були значно вищими, ніж у дітей з нормальними значеннями салівації, на підставі чого зниження слиновиділення слід розцінювати як важливий патогенетичний чинник у розвитку карієсу та запальних захворювань СОПР.

### Висновки

1. Встановлено, що тільки у 28,6 % дітей пубертатного періоду нормальний рівень салівації, а у 71,4 % — знижений.

2. Зменшення салівації у дітей пубертатного періоду сприяє збільшенню розповсюдженості та інтенсивності стоматологічної патології.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Лусицина Н. Пубертатный период. Что происходит в организме / Н. Лусицина. — М.: Ozon.ru. — 96 с.

2. Вейн А. М. Вегетативные расстройства: Клиника. Лечение. Диагностика / А. М. Вейн. — М.: Мед. информ. агентство, 2003. — 752 с.

3. Суркова А. В. Комплексное лечение подростков с психовегетативным синдромом пубертатного периода: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.13 «Нервные болезни» / А. В. Суркова. — Саратов, 2008. — 29 с.

4. Пуликов А. С. Взаимосвязь физического развития и полового диморфизма с адаптационными возможностями юношей / А. С. Пуликов, О. Л. Москаленко, О. И. Зайцева // В мире научных открытий. — 2011. — № 5. — С. 76–83.

5. Wong D. T. Salivary Diagnostics / D. T. Wong, T. David Wiley-Blackwell. — 2008. — 320 p.

6. Torsten W. R. Remmerbach. Пониженное слюновыделение. Причины и последствия / W. R. Torsten // Квинт-эссенция. — 2002. — № 2. — С. 33–42.

УДК 616.314-002-056.13-053.2/.6

І. К. Новицька, Д. К. Косенко

**СТАН ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ СЛИННИХ ЗАЛОЗ І РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРІОДУ**

Мета дослідження полягала у вивченні функціональної активності слинних залоз, стану зубів і слизової оболонки порожнини рота, а також гігієни порожнини рота у підлітків залежно від рівня салівації (норма, гіпосалівація).

Результати досліджень показали, що, незалежно від рівня салівації, у дітей спостерігалися досить високі розповсюдженість та інтенсивність карієсу і гінгівіту. Водночас у підлітків з гіпосалівацією розповсюдженість та інтенсивність стоматологічної патології були значно вищими, ніж у дітей з нормальними показниками салівації.

**Ключові слова:** підлітки, гіпосалівація, карієс, гінгівіт.

UDC 616.314-002-056.13-053.2/.6

I. K. Novytska, D. K. Kosenko

**CONDITION OF FUNCTIONAL ACTIVITY OF SALIVARY GLANDS AND PREVALENCE OF STOMATOLOGIC PATHOLOGY AT PUBERTAL CHILDREN**

The research objective consisted in studying functional activity of salivary glands, dental health and oral mucosa, as well as oral hygiene in teenagers depending on salivation level (norm, hyposalivation).

Results of researches showed that irrespective of salivation level high spread and intensity of caries and gingivitis were observed. At the same time, teenagers with hyposalivation had much higher prevalence and intensity of stomatologic pathology than those with normal salivation.

**Key words:** teenagers, hyposalivation, caries, gingivitis.



**В. П. Печиборщ**<sup>1</sup>, канд. мед. наук, доц.,  
**Р. М. Січінава**<sup>2</sup>, канд. мед. наук,  
**А. А. Кожокару**<sup>1</sup>, д-р мед. наук, проф.,  
**В. В. Бабієнко**<sup>3</sup>, д-р мед. наук,  
**Р. Д. Кальчук**<sup>1</sup>,  
**О. М. Красюк**<sup>1</sup>, д-р мед. наук,  
**І. П. Хоменко**<sup>1</sup>, д-р мед. наук

## НАСЛІДКИ ВПЛИВУ ІОНІЗУЮЧОГО ОПРОМІНЕННЯ ПІСЛЯ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АТОМНІЙ ЕЛЕКТРОСТАНЦІЇ НА ЗДОРОВ'Я ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ ТА НАСЕЛЕННЯ ТЕРИТОРІЇ РАДІОАКТИВНОГО ЗАБРУДНЕННЯ

<sup>1</sup> Українська військово-медична академія, Київ,

<sup>2</sup> Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин, Київ,

<sup>3</sup> Одеський національний медичний університет

### Вступ

Аварія на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) є найбільшою техногенною й екологічною катастрофою ХХ ст. У післяаварійному періоді переважають дозові навантаження на організм населення забруднених територій внаслідок міграції радіонуклідів харчовими ланцюгами. Вплив низьких рівнів іонізуючого опромінення на функціонування та життєдіяльність організму є суттєвим, про що свідчить різке зростання хвороб ендокринної системи, крові, системи кровообігу, захворюваності на анемії, катаракту тощо [1–3]. Сьогодні в Україні на забрудненій території проживають 1 млн 335 тис. осіб, ще 130 тис. мешканців були евакуйовані 1986 р. або відселені пізніше [4].

Незважаючи на те, що чорнобильська катастрофа трапилася понад 25 років тому, вона не втратила своєї актуальності як основа, що сприяє виникненню широкого спектра загальносоматичних й онкологічних захворювань, а також як джерело негативних переживань для потерпілого населення [5]. Найбільш актуальною медичною

проблемою, що виникла внаслідок аварії на ЧАЕС, є стрімке зростання випадків раку щитоподібної залози (РЩЗ) та інших залоз внутрішньої секреції.

Отже, якщо вирішення базових питань післячорнобильського РЩЗ у дітей і підлітків продовжує вивчатися [6; 7], то в популяції дорослого населення, що проживає на забруднених радіонуклідами територіях, вони залишаються мало дослідженими та неузгодженими. Сьогодні відсутні фундаментальні узагальнюючі роботи, автори яких аналізували б стан даної проблеми та здатні були визначити стратегічні шляхи її розв'язання. Відсутня єдина точка зору стосовно епідеміологічного, клініко-діагностичного, морфологічного та лікувального аспектів, не визначені однозначно терміни виникнення радіоіндукованого РЩЗ у дорослого контингенту хворих. Потребують більш ретельного вивчення можливі клінічні особливості РЩЗ у хворих серед дорослого населення, впливу факторів району проживання на пацієнтів, ступінь агресивності процесу порівняно з дитячим і підлітковим контингентами. Зростання онкозахворюваності

залоз внутрішньої секреції, а також інших органів і систем у осіб, що проживають на забруднених внаслідок аварії на ЧАЕС територіях України, стало визначальним фактором у виборі об'єкта дослідження.

### Матеріали та методи дослідження

Матеріалами дослідження були дані медичного обстеження, а також інструментальні дослідження особового складу військових формувань, дислокованих на радіаційно забруднених територіях, наукові публікації, існуючі нормативно-правові документи з питань організації медичного забезпечення ліквідації наслідків радіаційних аварій, законодавчі та інші нормативно-правові акти України. Методи досліджень: інструментальний, аналітичний, історичний, системного аналізу.

### Результати дослідження та їх обговорення

Проведені інструментальні дослідження 242 осіб військових формувань і членів їх сімей, розташованих у Чернігівській, Житомирській та Рівненській областях (табл. 1).

Таблиця 1

**Розподіл вмісту  $^{137}\text{Cs}$   
при внутрішньому радіаційному обстеженні, %**

Райони та гарнізони	Вміст $^{137}\text{Cs}$ , Бк					
	До 500	500–1000	1000–3000	3000–6000	6000–10 000	>10 000
Народицький р-н Житомирської обл.	8,3	8,3	45,8	20,8	12,5	4,2
с. Гончарівське Чернігівської обл.	70,4	29,6	—	—	—	—
сmt Десна Чернігівської обл.	60,8	33,3	5,9	—	—	—
Житомир	10,0	64,0	26,0	—	—	—
Новоград-Волинський	3,7	59,3	37,0	—	—	—
Рівне	11,1	60,3	28,6	—	—	—
Усього	26,9	46,7	22,7	2,1	1,2	0,4

Найвищі показники внутрішнього радіонуклідного забруднення обстежених осіб зареєстровано в Народицькому районі Житомирської області, з яких 45 % мають рівень внутрішнього радіаційного забруднення від 1000 до 3000 Бк, 20 % — від 3000 до 6000 Бк, 12,5 % — від 6000 до 10 000 Бк і навіть 4,2 % — більше 10 000 Бк.

У гарнізонах Гончарівське та Десна рівень внутрішнього радіаційного забруднення до 500 Бк відповідно зареєстровано у 70,4 та 60,8 % обстежених і від 500 до 1000 Бк — відповідно 29,6 та 33,3 %. Водночас виявлено 5,9 % осіб з рівнем радіаційного забруднення від 1000 до 3000 Бк. У Житомирі, Новоград-Волинському та Рівному цей показник серед контингенту обстежених відповідно сягав 26,0, 37,0 та 28,6 %.

Таким чином, військовослужбовці військових формувань гарнізонів Чернігівської, Житомирської та Рівненської областей (46,7 %) мають рівень радіаційного забруднення в межах 500–1000 Бк, а саме — 26,9 % — до 500 Бк; 22,7 % — 1000–3000 Бк; 2,1 % — 3000–6000 Бк; 1,2 % — 6000–10 000 Бк і 0,4 % — понад 10 000 Бк.

При вивченні впливу малих доз радіації слід наголосити, що доза опромінення залежить від трьох факторів: рівня забруд-

нення певної території, природи міграції радіаційних ізотопів у навколишньому середовищі та організмі людини, способу життя та поведінки потерпілого контингенту населення. Перший фактор в основному виконується для опису потенційної радіаційної безпеки, пов'язаної з окремими регіонами, інші фактори — більш непостійні [8; 9].

Більшість колективних доз отримано внаслідок забруднення навколишнього природного середовища ізотопами  $^{137}\text{Cs}$ . Забрудненість продуктів харчування, таких як молоко, м'ясо та лісові продукти (дичина, риба, лісові ягоди та гриби) є вагомим складовою рівня дози внутрішнього опромінення. Як відомо, дозу, яку отримують шляхом споживання продуктів харчування, питної води та дихання, називають внутрішньою. Ця доза зменшується повільніше порівняно із зовнішньою дозою і становить значну частку загальної дози, отриманої населенням у постраждалих регіонах [10].

Вагомим джерелом дози залишаються продукти харчування. Крім того, більшість населення, яке проживає на забруднених територіях, отримує зовнішню дозу опромінення [11].

За офіційними даними, найбільший рівень радіаційного

забруднення зареєстрований в Україні у таких областях: Волинська, Житомирська, Київська, Рівненська, Чернігівська; у Білорусі це — Могилівська і Гомельська області; у Росії — Брянська область.

З метою визначення відповідності вмісту радіонуклідів у продуктах, які надходили для харчування особового складу військових формувань, розташованих у Чернігівській, Київській, Житомирській, Рівненській областях і Києві, проведені радіометричні дослідження зразків м'яса, риби, масла й овочів (табл. 2), результати порівняні з чинними нормативно-правовими документами [12].

Таким чином, згідно з проведеними радіометричними дослідженнями продуктів, які надходять для харчування особового складу військових формувань, визначено, що рівні вмісту радіонуклідів у означених продуктах значно менші за гранично допустимі і не є загрозовими для здоров'я військово-службовців.

Поряд із цим нами проаналізована захворюваність особового складу гарнізонів, дислокованих за шляхом чорнобильської хмари, порівняно з показником Збройних сил України за 2011–2012 рр. (табл. 3).

Аналіз показників захворюваності особового складу військових частин, дислокованих у Чернігівській, Київській, Житомирській та Рівненській областях, показав, що цей рівень захворюваності значно перевищує середні показники у Збройних силах України в цілому.

Результати вивчення стану здоров'я військовослужбовців та їх захворюваності за матеріалами статистичної звітності за останні роки порівняно з показниками у Збройних силах України в цілому, контингенту потерпілих і ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС та населення України дозволяють зробити такі **висновки**:

1. Згідно з результатами проведених досліджень, 1,6 % об-

**Показники радіонуклідного забруднення продуктів харчування  
для особового складу військових формувань,  
активність <sup>137</sup>Cs, Бк/кг, М±σ**

Таблиця 2

Регіон	Рік	Харчові продукти		
		М'ясо	Масло	Овочі
Чернігівська обл.	2010	—	—	—
	2011	—	2,59±2,01	—
	2012	3,32±2,86	2,58±1,86	—
	2013	2,22±2,56	—	—
Київ	2010	—	3,08±2,51	5,14±2,08
	2011	4,14±1,69	3,16±2,37	—
	2012	3,17±2,45	—	—
	2013	—	—	6,13±3,62
Київська обл.	2010	—	—	—
	2011	—	—	—
	2012	3,25±7,17	2,53±2,25	2,07±1,09
	2013	4,12±3,84	—	—
Житомирська обл.	2010	4,25±3,37	—	4,89±2,08
	2011	2,33±2,80	—	—
	2012	—	—	2,48±0,09
	2013	3,81±2,59	—	—
Рівненська обл.	2010	3,90±1,46	—	—
	2011	—	—	—
	2012	—	—	—
	2013	—	—	—

Примітка. «—» — дані відсутні.

**Рівні захворюваності особового складу  
гарнізонів, дислокованих за шляхом чорнобильської хмари,  
порівняно з показником у Збройних силах України, ‰**

Таблиця 3

Гарнізон	Військовослужбовці строкової служби		Офіцери		Військово-службовці контрактної служби	
	2011	2012	2011	2012	2011	2012
сmt Гочарівське	1568,8	2284,4	973,0	1649,6	1679,3	1288,7
сmt Десна	2694,5	2728,4	4387,4	5785,2	1893,1	1792,8
Житомир	3875,6	3972,6	1574,3	1452,8	1362,3	1227,0
Новоград-Волинський	3475,6	3873,8	1679,0	1523,1	1384,2	1345,4
Рівне	4244,4	4354,5	942,8	950,7	965,3	891,3
Збройні сили України	1734,9	2324,8	960,4	996,5	927,7	827,1

стежених осіб мають гранично та надгранично допустимі рівні внутрішнього радіаційного забруднення.

2. Захворюваність особового складу військовослужбовців військових частин, дислокованих на радіаційно забруднених територіях (у Чернігівській, Київській, Житомирській і Рівненській областях), значно пе-

ревищує середні показники по Збройних силах України в цілому.

3. Рівні вмісту радіонуклідів у продуктах, що надходять для харчування особового складу військових формувань, дислокованих у Чернігівській, Київській, Житомирській і Рівненській областях, відповідають вимогам нормативно-правових

документів, значно менші, ніж гранично допустимі, та не становлять загрози для здоров'я особового складу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Радіобіологічні ефекти у ссавців: погляд через 20 років після аварії на ЧАЕС* / Я. Серкіз, А. Липська, І. Дрозд, Н. Родіонова // Вісник НАН України. – 2006. – № 4. – С. 14–27.

2. *Гематологічні та імунологічні ефекти хронічного опромінення* / В. Г. Бебешко, Д. А. Базика, В. І. Клименко [та ін.] // Чорнобиль. Зона відчуження : зб. наук. праць / за ред. В. Г. Бар'ятара. – К. : Наук. думка, 2001. – С. 170–188.

3. *Дрозд І. П.* Хронічний вплив іонізуючої радіації на організм тварин і людини / І. П. Дрозд // Ядерна фізика та енергетика. – 2013. – Т. 14, № 1. – С. 42–50.

4. *Соціально-економічний розвиток територій, що постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС: проблеми та шляхи їх подолання* : зб. матеріалів «круглого столу» / за заг. ред. О. В. Литвиненка. – К. : НІСД, 2011. – 72 с.

5. *Стан ендокринної системи за умов хронічної дії малих доз іонізуювального випромінювання та коригування виявлених порушень* / Л. П. Дерев'яно, М. І. Руднев, Є. Ю. Чеботарьов [та ін.] // Чорнобиль. Зона відчуження : зб. наук. праць / за ред. В. Г. Бар'ятара. – К. : Наук. думка, 2001. – С. 449–471.

6. *Радиационно-экологические и медико-генетические последствия Чернобыльской катастрофы через 20 лет и прогноз на будущее* / А. И. Глущенко, И. И. Суслов, Л. С. Балева [и др.] // Международный журнал радиационной медицины. – 2005. – № 7 (1/4). – С. 8–13.

7. *Тронько М. Д.* Частота зоба та йодної недостатності у дітей і підлітків з радіаційно забруднених районів Житомирської області / М. Д. Тронько, В. І. Кравченко, Р. Бертоліні // Ендокринологія. – 2002. – Т. 7, № 2. – С. 154–161.

8. *Гуманітарні наслідки аварії на ЧАЕС. Стратегія відродження* : Національний звіт України. 06.02.2002, ст. 36–38. – К., 2002.

9. *Кравець О. П.* Екологічний прогноз розвитку радіаційної ситуації в Україні та формування доз людини від внутрішнього опромінення / О. П. Кравець, Д. М. Гродзинський // Гігієна населених місць. – К. : Наук. думка, 2000. – С. 70–87.

10. *Лихтарев И. А.* Общая структура Чернобыльского источника и дозы облучения населения Украины /

И. А. Лихтарев, Л. Н. Ковган // Международный журнал радиационной медицины. – 1999. – № 1 (1). – С. 29–34.

11. Михайлов А. В. Результаты оценки парциального вклада отдельных продуктов питания в дозу внутреннего облучения сельского населе-

ния Полесья в замкнутом крестьянском хозяйстве / А. В. Михайлов, И. П. Лось, Г. О. Богданов // Наука – Чернобыль-97 : науч.-практ. конф. Киев, 11–12 февраля 1998 г. : сб. тез. – К., 1998. – С. 128.

12. Про затвердження Державних гігієнічних нормативів «Допустимі

рівні вмісту радіонуклідів  $^{137}\text{Cs}$  та  $^{90}\text{Sr}$  у продуктах харчування та питній воді» : Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 3.05.2006 р. № 256, зареєстрований у Міністерстві юстиції України 17.06.2006 р. за № 845/12719. – К., 2006.

УДК 614.8.086.5

В. П. Печиборщ, Р. М. Січінава, А. А. Кожокару, В. В. Бабієнко, Р. Д. Кальчук, О. М. Красюк, І. П. Хоменко  
НАСЛІДКИ ВПЛИВУ ІОНІЗУЮЧОГО ОПРОМІНЕННЯ ПІСЛЯ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АТОМНІЙ ЕЛЕКТРОСТАНЦІЇ НА ЗДОРОВ'Я ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ ТА НАСЕЛЕННЯ ТЕРИТОРІЇ РАДІОАКТИВНОГО ЗАБРУДНЕННЯ

Стаття присвячена аналізу даних наукової літератури щодо віддалених наслідків аварії на Чорнобильській атомній електростанції і даних, отриманих інструментальним методом, стану внутрішнього радіаційного забруднення організму військовослужбовців. Навіть через 27 років після аварії високі рівні радіаційного внутрішнього забруднення організму спостерігаються ще у великій кількості ліквідаторів наслідків аварії та у населення, що проживає на забруднених радіонуклідами територіях, за шляхом чорнобильської хмари. Підвищені рівні захворюваності осіб військових формувань (ЗС, МВС, МНС) та всього населення України залишаються пріоритетною медичною і соціальною проблемою.

**Ключові слова:** аварія на ЧАЕС, радіаційне забруднення, територія забруднення, захворюваність.

UDC 614.8.086.5

V. P. Pechyborshch, R. M. Sichinava, A. A. Kozhokaru, V. V. Babiyenko, R. D. Kalchuk, O. M. Krasyyuk, I. P. Khomenko

EFFECTS OF IONIZING RADIATION AFTER THE CHERNOBYL ACCIDENT ON THE HEALTH OF MILITARY AND THE POPULATION FROM THE AREA OF RADIOACTIVE POLLUTION

This article contains analysis of scientific literature on long-term effects of the Chornobyl accident and data obtained by instrumental status of internal radiation contamination of the organism of the military. Even after 27 years since the Chornobyl accident happened, we see high extent of the internal pollution in organisms both of the military and the people, who live at zone contaminated with radionuclide. Increased incidence of the military and population of Ukraine is the priority issue of medical and social work.

**Key words:** Chornobyl accident, radioactive pollution, area of pollution, morbidity.

УДК 616.33-008.17-092-053.3

Е. А. Старец, д-р мед. наук, проф.,  
В. В. Трухальская

## ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС У ДЕТЕЙ: ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ

*Одесский национальный медицинский университет*

### Введение

Патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) занимает первое место в общей структуре заболеваний пищевода у детей [1; 2]. Интерес к изучению данной патологии в детском возрасте обусловлен не только высокой частотой его встречаемости, но и опасностью развития осложненных форм рефлюкс-эзофагита, пептического стеноза пищевода, пищевода Барретта, респираторных

и других осложнений [3]. Проблема остается актуальной в связи с отсутствием выраженных клинических жалоб в грудном и раннем детском возрасте, что затрудняет своевременную постановку диагноза [4]. У большинства детей нарушения моторики пищевода диагностируются поздно, а недооценка последствий заболевания в детском возрасте приводит к формированию хронической патологии у взрослых. Трудности диагностики данной патологии

вызваны наличием различных клинических вариантов ГЭР, отличающихся кислотностью рефлюксата [5]. В то же время особенности клинико-эндоскопических проявлений патологического ГЭР у детей в зависимости от состава рефлюксата изучены недостаточно.

У детей первых 3 мес. жизни с синдромом срыгиваний в 40–70 % случаев диагностируется физиологический ГЭР и только в 1–2 % случаев — патологический. В процессе роста детей



частота патологического ГЭР может возрасти до 5–6 % [6; 7]. Патологический ГЭР является основой формирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), наблюдается в любое время суток, часто не зависит от приема пищи, характеризуется высокой частотой проявлений и ведет к повреждению слизистой оболочки пищевода. Рефлюкс бывает кислотным вследствие попадания в пищевод преимущественно желудочного содержимого (главные повреждающие агенты — пепсин и соляная кислота желудка) и щелочным — как результат попадания в пищевод желудочного и дуоденального содержимого (главные повреждающие агенты — желчные кислоты и панкреатические ферменты) [9; 10; 12].

Возникновение патологического ГЭР может быть связано с недостаточностью кардиального сфинктера желудка, нарушением клиренса пищевода, моторики желудка и двенадцатиперстной кишки, часто с нарушениями функции вегетативной нервной системы различного происхождения. Важными предрасполагающими факторами развития патологического ГЭР являются ожирение, недифференцированная дисплазия пищевода, скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

В структуре клинических проявлений патологического ГЭР у детей выделяют эзофагальные и экстраэзофагальные симптомы. К первым относятся изжога, регургитация, симптом «мокрой подушки», отрыжка, одинофагия, дисфагия. Экстраэзофагальные симптомы представлены жалобами, свидетельствующими о вовлечении в процесс бронхолегочной системы, ЛОР-органов, сердечно-сосудистой системы, зубной эмали. Кроме того, следствием ГЭРБ может быть нарушение сна.

Наиболее часто у детей встречается ГЭР-ассоциированная бронхолегочная патология

(в частности, бронхообструктивный синдром и бронхиальная астма). При этом ГЭР может вызывать развитие респираторных заболеваний двумя путями. Прямой путь обусловлен попаданием аспирационного материала (рефлюксат) в просвет бронхов, что приводит к развитию дискринии, отека и бронхоспазма. При непрямом (неврогенном) механизме дискринии отек и бронхоспазм возникают вследствие рефлекса из нижней трети пищевода, замыкающегося на бронхах по афферентным волокнам блуждающего нерва. Данный рефлекс напрямую зависит от степени выраженности эзофагита [8; 11].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — это хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся определенными пищеводными и внепищеводными клиническими проявлениями и разнообразными морфологическими изменениями слизистой оболочки пищевода вследствие ретроградного заброса в него желудочного или желудочно-кишечного содержимого.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — многофакторное заболевание, а непосредственной его причиной является ГЭР. Гастроэзофагеальный рефлюкс — это непроизвольное забрасывание желудочного либо желудочно-кишечного содержимого в пищевод, несвойственного ему, способного вызвать физико-химическое повреждение слизистой оболочки.

В связи с полиэтиологическим характером патологического ГЭР и трудностью его диагностики в детском возрасте существует необходимость в тщательном изучении факторов, ассоциирующихся с риском его развития.

**Цель** исследования — изучение и анализ факторов, ассоциирующихся с риском развития патологического ГЭР, а также оценка их значимости для прогнозирования тяжести течения заболевания.

## Материалы и методы исследования

В исследуемую когорту были включены 64 ребенка в возрасте от 3 нед. до 3 лет, находившиеся на лечении в Детской городской больнице № 3 и Городской клинической больнице № 9 Одессы в период с июня 2012 г. по сентябрь 2013 г., страдающие ГЭР. Проявлениями данного состояния являлись рвота и/или регургитация, частые отрыжка и икота, беспокойство после еды, отсутствие прибавки массы тела. Критериями тяжести рефлюкса были: плоская весовая кривая, выраженное беспокойство после приема пищи, различные внепищеводные симптомы (рецидивирующие отиты, пневмонии, нарушения сердечного ритма и др.) Критериями исключения из исследования стали: наличие пороков развития пищевода, органических поражений пищевода и желудка, патология ЦНС. Дети исследуемой когорты вошли в основную группу. Им были проведены: оценка общего состояния с помощью рефлюкс-анкеты, общеклинические и биохимические исследования, молекулярно-генетическое обследование для выявления мутаций гена коллагена A3, эндоскопическое исследование пищевода и желудка, рН-метрия пищевода.

Контрольную группу составили 59 практически здоровых детей в возрасте от 3 нед. до 3 лет. Критериями включения в исследование были отсутствие у детей острых инфекционно-воспалительных заболеваний и сопутствующей соматической патологии в момент обследования, роды в срок, нормальная масса тела при рождении.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с использованием пакетов Statistica 7.0 и Microsoft Excel 2010 с интеграцией AtteStat 12.5, интернет-калькулятора SISA (Simple Interactive Statistical Analysis). Качественные

признаки анализировали, используя метод двупольных таблиц с определением отношения шансов (ОШ), критерия Пирсона ( $\chi^2$ ), коэффициента Крамера ( $\phi$ ) и атрибутивного риска (AR) с 95 % доверительными интервалами (95 % ДИ). Значимость факторов риска определяли методом “Feature Selection and Variable Filtering” модуля интеллектуального анализа данных (Data mining).

### Результаты исследования и их обсуждение

Первым этапом факторного анализа было эвристическое определение признаков, влияющих на развитие ГЭРБ у детей. Этот этап включал в себя изучение медицинской документации с анализом клиничко-анамнестических данных. Среди признаков, значимость которых в качестве факторов была оценена, нами были выделены следующие: недоношенность, задержка внутриутробного развития (ЗВУР), респираторный дистресс-синдром (РДС), патологические состояния ЦНС, заболевания пищевода и желудка, а также пролапс митрального клапана у родителей, анемия беременных, хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН), многоводие, ранний и поздний гестоз, хроническая гипоксия плода, перинатальный контакт с возбудителями инфекций группы TORCH.

На втором этапе проводили монофакторный анализ отобранных признаков, целью которого было выявление статистически значимых факторов.

Характеризуя исследуемые группы, следует отметить, что статистически значимых различий по полу в основной и контрольной группах не выявлено. Недоношенными родились 18 детей основной группы (28,12 %; 95 % ДИ 16,99–39,0) и 6 детей контрольной группы (10,16 %; 95 % ДИ 2,34–17,65), ЗВУР отмечалась у 5 (7,81 %; 95 % ДИ 1,35–14,64) и 3 (5,08 %; 95 % ДИ 0,56–10,56) детей основной и

контрольной групп соответственно. Не выявлено статистически достоверных различий в частоте РДС у детей основной и контрольной групп — 3 (4,68 %; 95 % ДИ 0,33–10,33) и 4 (6,77 %; 95 % ДИ 0,48–13,51) ребенка соответственно. Перинатальная патология ЦНС наблюдалась у 6 (9,37 %; 95 % ДИ 1,98–16,01) больных в основной и 7 (11,86 %; 95 % ДИ 3,70–20,29) — в контрольной группе. Перинатальный контакт с возбудителями инфекций группы TORCH имели 5 больных в основной группе (7,81 %; 95 % ДИ 1,35–14,64) и 4 (6,77 %; 95 % ДИ 0,48–13,51) — в контрольной. Отягощенный наследственный анамнез (заболевания пищевода и желудка у родителей) был у 12 детей в основной группе (18,75 %; 95 % ДИ 9,38–28,61) и у 1 ребенка в контрольной (1,69 %; 95 % ДИ 0,15–0,55). Анемия у матери во время беременности статистически достоверно чаще наблюдалась в группе детей с патологическим ГЭР — у 13 (20,31 %; 95 % ДИ 10,20–29,79) обследуемых в основной группе и у 4 (6,77 %; 95 % ДИ 0,48–13,51) — в контрольной. Ранний гестоз в анамнезе беременности не имел статистически достоверных различий у детей основной и контрольной групп — 4 (6,25 %; 95 % ДИ 0,18–11,81) и 5 (8,47 %; 95 % ДИ 0,10–14,92) детей соответственно. Следует отметить, что частота гестоза второй половины беременности у матерей детей основной и контрольной групп имела статистически достоверные различия: поздний гестоз отмечался у 17,18 % (95 % ДИ 7,79–26,20) и у 5,08 % (95 % ДИ 0,56–10,56) соответственно. Хроническая гипоксия плода отмечалась у 12 (18,75 %; 95 % ДИ 9,38–28,61) детей основной группы и у 4 (6,77 %; 95 % ДИ 0,48–13,51) — контрольной. В анамнезе беременности у матерей детей изучаемой когорты частота фетоплацентарной недостаточности не имела статистически достоверных различий в основной и

контрольной группах — 9,37 % (95 % ДИ 1,98–16,01) и 6,77 % (95 % ДИ 0,48–13,51) соответственно. Многоводие отмечалось у 15,62 % (95 % ДИ 2,65–17,64) беременностей в основной группе и у 5,08 % (95 % ДИ 0,56–10,56) — в контрольной.

Признаки дисплазии соединительной ткани в виде пролапса митрального клапана имели родители 14,06 % (95 % ДИ 5,49–22,50) пациентов основной группы и 1,69 % (95 % ДИ 0,15–0,55) — контрольной.

Результаты монофакторного анализа значимости факторов, отобранных эвристическим путем, представлены в табл. 1.

На третьем этапе исследования проводили оценку коэффициентов AR с расчетом его 95 % ДИ и многофакторный анализ факторов риска, статистическая достоверность которых была подтверждена в ходе монофакторного исследования. Целью данного этапа было определение значимости каждого фактора в отдельности и изучение их взаимодействия при определении риска развития патологического ГЭР у детей с прогнозированием тяжести течения заболевания.

Величина AR отражает долю случаев ГЭР, обусловленных наличием того или иного фактора в отдельности и при отсутствии других факторов. По результатам данного анализа, статистически значимыми были следующие признаки: заболевания пищевода и пролапс митрального клапана у родителей, поздний гестоз беременных. Самым значимым фактором, по результатам атрибутивного анализа, оказались данные анамнеза о наличии хронических заболеваний пищевода и желудка у родителей ( $p=0,000015$ ). Результаты данного анализа представлены в табл. 2.

Значимость факторов риска развития патологического ГЭР и тяжесть его клинических проявлений у детей также оценивали методом “Feature Selection and Variable Filtering” модуля

**Факторы риска развития патологического  
гастроэзофагеального рефлюкса у детей раннего возраста**

Фактор риска	Больные, n=64, абс. (%)	Здоровые, n=59, абс. (%)	ОШ	ДИ 95 %	$\chi^2$	p	$\phi$
Недоношенность*	18 (28,12)	6 (10,16)	3,45	1,16–10,72	5,21	0,02	0,23
ЗВУР	5 (7,81)	3 (5,08)	1,58	0,31–8,82	0,06	0,80	0,06
РДС	3 (4,68)	4 (6,77)	0,67	0,11–3,79	0,01	0,91	-0,05
Патология ЦНС	6 (9,37)	7 (11,86)	0,77	0,21–2,76	0,02	0,87	-0,04
TORCH-инфекция	5 (7,81)	4 (6,77)	1,16	0,25–5,50	0,00	1,00	0,02
Заболевания пищевода и желудка у родителей*	12 (18,75)	1 (1,69)	13,38	1,70–288,86	7,73	0,006	0,28
Анемия беременной	13 (20,31)	4 (6,77)	3,50	0,98–13,72	3,65	0,05	0,20
Гестоз ранний	4 (6,25)	5 (8,47)	0,72	0,15–3,30	0,01	0,90	-0,04
Гестоз поздний	11 (17,18)	3 (5,08)	3,87	0,92–18,62	3,34	0,06	0,19
Хроническая гипоксия плода	12 (18,75)	4 (6,77)	3,17	0,87–12,54	2,90	0,08	0,18
Пролапс митрального клапана у родителей*	9 (14,06)	1 (1,69)	9,49	1,16–209,61	4,74	0,02	0,21
ХФПН	6 (9,37)	4 (6,77)	1,42	0,33–6,41	0,03	0,84	0,05
Многоводие	10 (15,62)	3 (5,08)	3,45	0,81–16,85	2,58	0,10	0,17

Примечание. В табл. 1, 2: \* — статистически значимый признак.

интеллектуального анализа данных (Data mining). Результаты данной оценки представлены на рис. 1, 2.

### Выводы

1. Статистически значимыми факторами, ассоциирующимися с риском развития патологического ГЭР у детей, являются недоношенность, заболевания пищевода и желудка, а так-

же пролапс митрального клапана у родителей.

2. Прогностически неблагоприятные клинические симптомы у детей, связанные с тяжелым течением заболевания, — это нарушение физического развития, отрыжка, регургитация, симптом «мокрой подушки», дисфония.

3. Наличие факторной связи патологического ГЭР у детей с

симптомами дисплазии соединительной ткани у родителей свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований в направлении поиска возможных генетических механизмов развития данного состояния.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в детском возрасте / Ю. В. Белоусов // Здоров'я України. — 2005. — № 5. — С. 24–25.

2. Белоусов Ю. В. Гастроэнтерология дитячого віку / Ю. В. Белоусов. — К. : СПД Коляда О. П., 2007. — 440 с.

3. Бронхолегочная и отофарингальная патология и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / С. Г. Бурков, А. Т. Арутюнов, Е. П. Алексеев, Г. Л. Юренев // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2007. — № 1. — С. 35–42.

4. Волосовец О. П. Сучасний погляд на проблему порушень моторної функції верхнього відділу травного каналу / О. П. Волосовец, С. П. Кривоустов, Ю. В. Каруліна // Здоровье ребенка. — 2007. — № 5 (114). — С. 7–9.

5. Давыдова А. Н. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей школьного возраста при различных вегетативных нарушениях и пути их коррекции : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.09 «Педиатрия»

Таблица 2

**Атрибутивный риск развития  
патологического гастроэзофагеального рефлюкса у детей**

Фактор риска	AR	95 % ДИ
Недоношенность	0,76	0,44–1,09
ЗВУР	0,67	0,46–0,88
РДС	0,67	0,52–0,83
Патология ЦНС	0,67	0,46–0,88
TORCH-инфекция	0,67	0,52–0,83
Заболевания пищевода у родителей*	0,95	0,67–1,23
Анемия беременной	0,78	0,55–1,01
Гестоз ранний	0,83	0,65–1,02
Гестоз поздний*	0,89	0,60–1,17
Хроническая гипоксия плода	0,78	0,47–1,09
Пролапс митрального клапана у родителей*	0,87	0,60–1,13
ХФПН	0,78	0,55–1,01
Многоводие	0,57	0,30–0,83

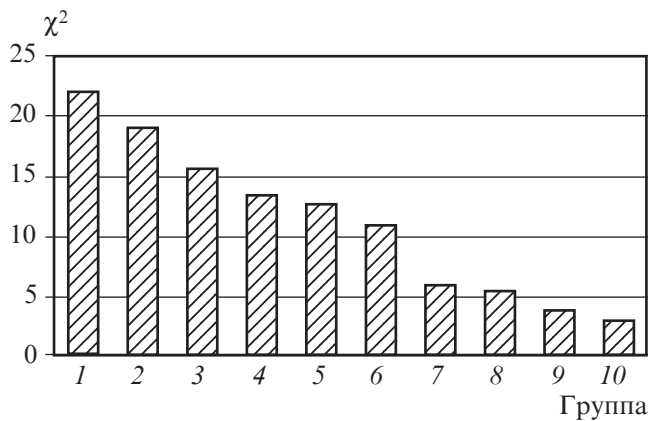


Рис. 1. Значимость факторов риска развития патологического гастроэзофагеального рефлюкса у детей: 1 — заболевания пищевода — желудка у родителей; 2 — анемия матери; 3 — гестоз поздний; 4 — хроническая гипоксия; 5 — пролапс митрального клапана; 6 — недоношенность; 7 — ХФПН; 8 — заболевания желчевыводящих путей у родителей; 9 — гестоз ранний; 10 — TORCH-инфекция

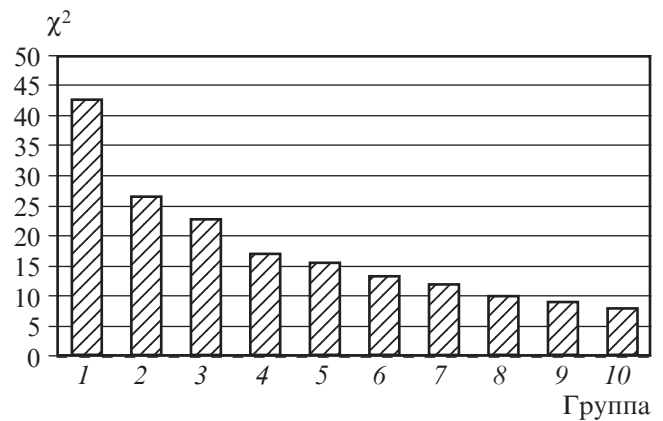


Рис. 2. Значимость клинических симптомов патологического гастроэзофагеального рефлюкса у детей: 1 — тяжелое состояние; 2 — масса тела; 3 — отрыжка; 4 — регургитация с рвотой; 5 — икота; 6 — кашель; 7 — симптом «мокрой подушки»; 8 — слюнотечение; 9 — беспокойство после еды; 10 — дисфония

/ А. Н. Давыдова. — Волгоград, 2008. — 24 с.

6. *Ивашкин В. Т.* Клинические рекомендации. Гастроэнтерология / В. Т. Ивашкин; под ред. В. Т. Ивашкина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 208 с.

7. *Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей* / Т. Г. Завикторина, Е. В. Стрига, Ю. Б. Соколова [и др.] // Лечащий врач. — 2008. — № 7. — С. 88–89.

8. *Про затвердження протоколів діагностики та лікування захворювань*

органів травлення у дітей : наказ МОЗ України від 26.05.2010 р. № 438 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>

9. *Циммерман Я. С.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенез, клиника, диагностика и лечение / Я. С. Циммерман, Л. Г. Воложанина // Клиническая медицина. — 2005. — № 1. — С. 16–24.

10. *Щербаков П. Л.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей / П. Л. Щербаков // Болезни органов

пищеварения. — 2007. — Т. 9, № 2. — С. 42–47.

11. *Childhood functional gastrointestinal disorders* / A. Rasquin, Di Lorenzo, D. Forbers [et al.] // Adolesc. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 130 (5). — P. 1527–1537.

12. *The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence based consensus* / M. F. Varil, S. V. Van Zanten, P. E. Kahrilas [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 1900–1920.

УДК 616.33-008.17-092-053.3

#### Е. А. Старец, В. В. Трухальская ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС У ДЕТЕЙ: ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ

В статье изучены и проанализированы факторы риска развития патологического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) у 64 детей в возрасте от 3 нед. до 3 лет, проведена оценка их значимости для прогнозирования тяжести течения заболевания. Контрольную группу составили 59 практически здоровых детей в аналогичном возрасте. Критериями включения в исследование были отсутствие острых инфекционно-воспалительных заболеваний и сопутствующей соматической патологии в момент обследования, роды в срок, нормальная масса тела при рождении. Проведенные исследования позволили установить, что статистически значимыми факторами риска развития патологического ГЭР у детей являются недоношенность, заболевания пищевода и желудка, а также пролапс митрального клапана у родителей. Прогностически неблагоприятные клинические симптомы у детей — это нарушение физического развития, отрыжка, регургитация, симптом «мокрой подушки», дисфония. Наличие факторной связи патологического ГЭР у детей с симптомами дисплазии соединительной ткани у родителей свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований в направлении поиска возможных генетических механизмов развития данного состояния.

**Ключевые слова:** дети, гастроэзофагеальный рефлюкс, патология, факторы риска.

UDC 616.33-008.17-092-053.3

#### Ye. A. Starets, V. V. Trukhalskaya PATHOLOGICAL GASTROESOPHAGEAL REFLUX IN CHILDREN: ETIOLOGICAL FACTORS AND PROGNOSIS OF DISEASE COURSE

The paper studied and analyzed risk factors for pathologic gastroesophageal reflux (GER) in 64 children aged from 3 weeks to 3 years, and an assessment of their relevance to predict the severity of the disease. Control group consisted of 59 healthy children at the same age. Inclusion criteria were absence of acute infectious-inflammatory diseases and concomitant somatic pathology at the time of the survey, term delivery, normal birth weight. Studies have revealed that statistically significant risk factors for pathological GER in children are prematurity, disease of the esophagus and stomach, and mitral valve prolapse in parents. Prognostically unfavorable clinical symptoms in children are physical impairment, belching, regurgitation, symptom of a “wet pillow”, dysphonia. The presence of factor connection of pathological GER in children with symptoms of connective tissue dysplasia testifies to need in further research for possible genetic mechanisms of this condition development.

**Key words:** children, gastroesophageal reflux disease, pathology, risk factors.



## ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДОТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ПРИ УГЛЕВОДНОЙ НАГРУЗКЕ

Одесский национальный медицинский университет

### Введение

Проведенные в последние годы эпидемиологические и клинические исследования продемонстрировали, что экзогенно-индуцированные постпрандиальные нарушения, такие как гипергликемия и гиперлипидемия после приема пищи, участвуют в развитии и прогрессировании атеросклероза и повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний [3; 5]. Известно также, что и гиперинсулинемия является независимым предиктором риска развития атеросклероза [1; 4; 7].

В последние годы большое значение уделяется проблеме дисфункции эндотелия в патогенезе развития атеросклеротических нарушений [5; 10]. Имеются сообщения, что эндотелиальная функция нарушается под воздействием целого ряда традиционных факторов риска, в том числе артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, курения, нарушения углеводного обмена. В настоящее время появились работы о возможном нарушении функции эндотелия сосудов даже после однократной пищевой углеводной нагрузки [2; 9]. Кроме того, установлено, что прием пищевых насыщенных жиров у больных коронарной болезнью сердца сопряжен с развитием латентной постпрандиальной гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, что может влиять на процессы прогрессирования атеросклероза и его осложнений у этих пациентов [6; 8].

Однако до сих пор остается не ясным, какие именно изменения в системе транспорта холестерина и липидотранспортной системы в целом может вызывать однократный прием быстроусвояемых углеводов и как это отражается на патогенезе атеросклероза. В связи с тем, что в литературе представлены разноречивые данные о состоянии углеводного обмена у больных с атеросклерозом, целью нашего исследования было изучение состояния липидотранспортной системы и ее функциональной активности в условиях стандартного теста толерантности к глюкозе.

### Материалы и методы исследования

В обследовании приняли участие 47 пациентов, из них 24 мужчины и 23 женщины в возрасте от 45 до 62 лет (средний возраст  $54,99 \pm 1,43$  года). Все больные были разделены на группы: в группу с диффузным кардиосклерозом при нормальных величинах артериального давления вошло 17 больных, среди них 10 мужчин и 7 женщин (средний возраст  $55,61 \pm 1,98$  года). Группу сравнения составили 15 больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) без инструментальных признаков коронарного атеросклероза (6 мужчин и 9 женщин, средний возраст  $58,22 \pm 1,27$  года). В качестве контроля обследованы практически здоровые люди — 15 человек (8 мужчин и 7 женщин,

средний возраст  $42,97 \pm 1,18$  года). Выделенные группы сопоставимы по возрасту и полу. Каждый пациент дал информационное согласие на участие в исследовании.

Углеводная нагрузка представляла собой прием натошак водного раствора (200–300 мл) 75 г глюкозы, который выпивался пациентами в течение 5 мин. Забор крови выполняли до нагрузки, через 60 и 120 мин после приема раствора.

Содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), уровень холестерина в липопротеидах высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли ферментативным методом с использованием тест-наборов фирмы “Согма Diana” (Польша). Концентрацию ХС ЛПВП устанавливали после осаждения фракций липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) под действием гепарина и ионов марганца. Содержание холестерина в ХС ЛПНП и ЛПОНП рассчитывали математически по формуле Фридвальта.

Активность липопротеинлипазы (ЛПЛ) определяли титрованием плазмы крови по методу Т. Olivecrona (1992) в модификации В. Н. Титова (2003), полученной из локтевой вены спустя 15 мин после введения гепарина фирмы «Биолек» (Украина) в дозе 50 МЕ/кг. Показателем активности фермента являлось количество освобожденных жирных кислот из ТГ в течение 1 ч (ммоль/(л·ч)).

## Результаты исследования и их обсуждение

Ответ показателей липидного спектра на пищевую углеводную нагрузку у лиц исследуемых групп характеризовался разнонаправленной динамикой в различные периоды. Так, в первый час после нагрузки гиперхолестеринемия отмечалась во всех группах, при этом максимальный прирост ОХС отмечен у здоровых добровольцев, в то время как в группе больных атеросклерозом выраженность гиперхолестеринемии была минимальной. В группе ИБС степень увеличения содержания ОХС была в 2 раза меньше по сравнению с ответом в контрольной группе (рис. 1).

Ко второму часу исследования во всех группах отмечался гипохолестеринемический ответ липидотранспортной системы на углеводную нагрузку. Степень уменьшения ОХС в группе ИБС составила 1,9 раза, а у пациентов с атеросклерозом — 2,5 раза по сравнению с контрольными данными.

Изменения спектра липопротеинов у больных атеросклерозом и ИБС к первому часу после нагрузки имели четкую проатерогенную направленность. Наблюдалось достоверное увеличение уровня ХС ЛПНП (15,74 %;  $p < 0,05$  и 6,34 % соответственно), отмечалась тенденция к увеличению ХС ЛПОНП относительно исходных показателей.

Уровень ХС ЛПОНП снижался ко второму часу после нагрузки глюкозой в группе больных атеросклерозом относительно середины исследования и к концу оставался на уровне исходных данных. У лиц с ИБС при исходно невысоком уровне липидов в крови через 120 мин в липидотранспортной системе происходили изменения антиатерогенной направленности

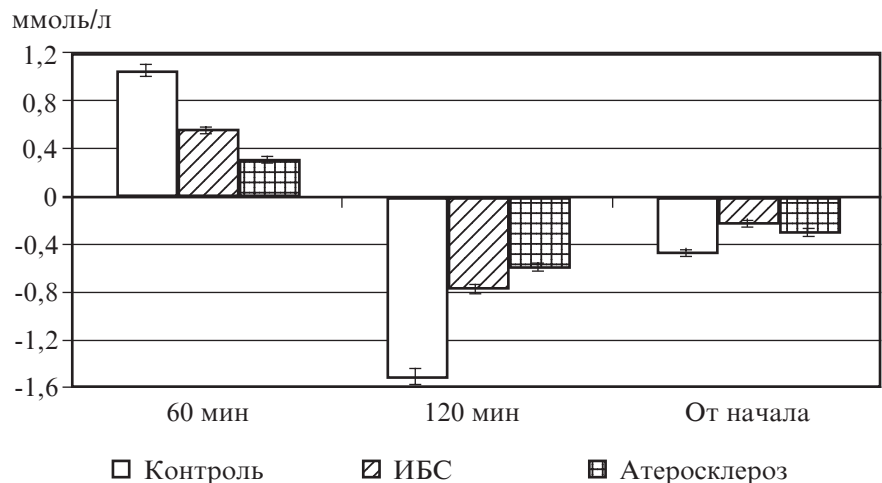


Рис. 1. Динамика изменения уровня общего холестерина у пациентов исследуемых групп в зависимости от времени углеводной нагрузки

сти в виде достоверного снижения концентрации ХС ЛПНП (на 9,46 %;  $p < 0,05$ ) и коэффициента атерогенности (на 21,83 %;  $p < 0,05$ ) на фоне резкого падения уровня ХС ЛПОНП более чем в 2 раза ( $p < 0,05$ ) относительно середины исследования. Следует отметить, что концентрация ХС ЛПОНП через 120 мин была достоверно ниже данных до нагрузки (на  $0,11 \pm 0,29$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ), в то время как остальные показатели липидного спектра у больных ИБС имели тенденцию к понижению относительно начала исследования.

Наиболее показательной была динамика содержания ТГ, характеризующаяся гипертриглицеридемической фазой ме-

таболизма жиров, которая увеличивалась на протяжении всего исследования у больных атеросклерозом (рис. 2).

Так, к первому часу пробы было выявлено повышение уровня ТГ на 16,87 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с первоначальными данными, причем к концу исследования уровень ТГ имел тенденцию к увеличению (на 1,57 %) и оставался на достоверно высоком уровне относительно исходных данных. Одновременно происходило увеличение концентрации ТГ (в 1,1 раза) в крови и у пациентов с ИБС.

При этом нами отмечено, что в группе больных ИБС однократная пищевая сахарная нагрузка через 120 мин не влияла

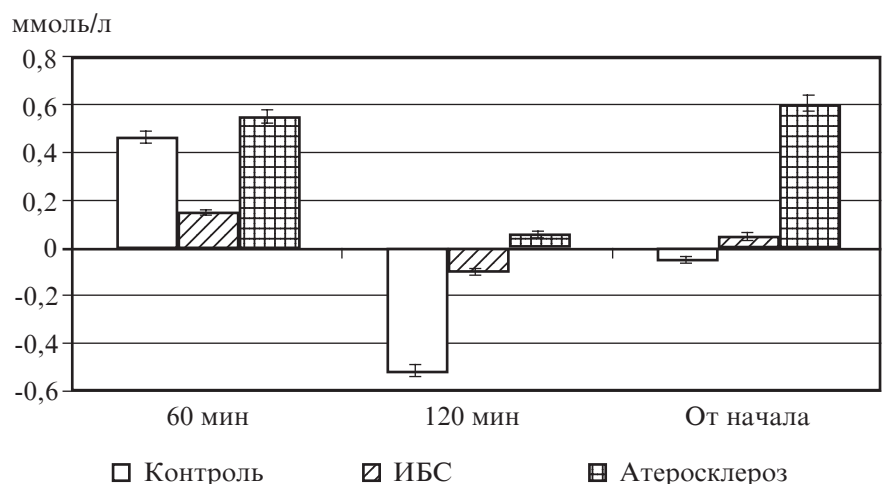


Рис. 2. Динамика изменения содержания триглицеридов у пациентов исследуемых групп в зависимости от времени углеводной нагрузки

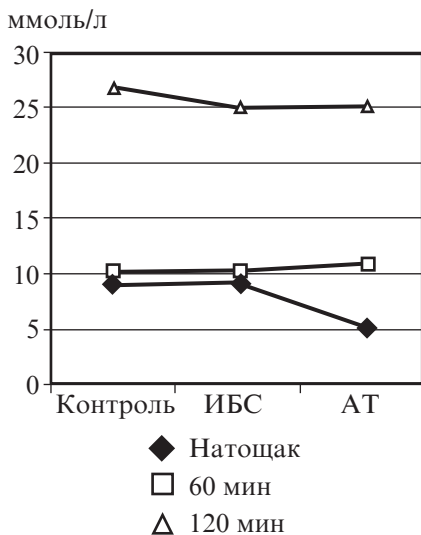


Рис. 3. Активность липопротеинлипазы в исследуемых группах в зависимости от времени углеводной нагрузки

на уровень ТГ и концентрацию ХС ЛПВП, которые оставались в пределах исходных величин.

Концентрации ХС ЛПВП в группе больных атеросклерозом увеличивалась на 26,49 % к первому часу исследования, что свидетельствовало о выраженных сдвигах в системе обратного транспорта холестерина. Отмечалась тенденция сдвига КА в сторону антиатерогенности. Уровень ХС ЛПВП к концу углеводной нагрузки у данных больных имел тенденцию к увеличению относительно исходных данных, но был достоверно ниже показателей первого часа исследования. В то же время концентрация антиатерогенных ХС ЛВНП у пациентов с ИБС также возрастала относительно показателей натощак, но не достоверно.

Динамика изменения активности ЛПЛ представлена на рис. 3.

К первому часу исследования уровень активности ЛПЛ возрастал у больных ИБС, но был ниже показателей контрольных величин, за исключением группы больных атеросклерозом, где активность ЛПЛ была незначительно выше, что, по нашему мнению, может быть

связано с увеличением титра ненасыщенных жирных кислот, которые и ускоряют скорость гидролиза ТГ.

Ко второму часу после нагрузки отмечалось максимальное увеличение активности ЛПЛ в контрольной группе, где рост составил 295,19 %, в то же время в группах больных ИБС и атеросклерозом активность ЛПЛ хоть и была численно равной между собой, но оставалась ниже данных в контрольной группе.

Можно предположить, что низкая эффективность липолиза у данных лиц связана с тем, что, во-первых, ХС ЛПОНП плазмы крови насыщены холестерином и вследствие этого являются менее подходящим субстратом для ЛПЛ, а, во-вторых, повышенный уровень инсулина, как известно, может подавлять активность ЛПЛ.

### Выводы

В ходе исследований установлены существенные дислипидемические сдвиги в характере изменений в липидотранспортной системе у больных атеросклерозом и ИБС в ответ на углеводную нагрузку. Выявлено, что в отсутствие закономерных сдвигов содержания в крови ОХС и при наличии тенденции к его уменьшению отмечено развитие гипертриглицеридемии на фоне уменьшения количества ХС ЛПНП и увеличения ХС ЛПОНП. При этом следует отметить, что функциональная активность ЛПЛ у больных атеросклерозом и ИБС была снижена. Таким образом, общая динамика изменений липидотранспортной системы носила проатерогенный характер, что, на наш взгляд, отражает наличие прогрессирующих нарушений со стороны прямого и обратного транспорта холестерина липопротеинами у данных больных.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д. М. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов. – М. : Трида-Х, 2009. – 248 с.
2. Калинин М. Н. Атеросклероз: патофизиология, лечение, первичная профилактика / М. Н. Калинин, В. С. Волков, В. В. Заварин. – Тверь : РИЦ ТГМА, 2009. – 215 с.
3. Коваленко В. Н. Холестерин и атеросклероз: традиционные взгляды и современные представления / В. Н. Коваленко, Т. В. Талаева, В. В. Братусь // Украинський кардіологічний журнал. – 2010. – № 3. – С. 3–12.
4. Максименко А. В. Функции и состояние эндотелиального гликокаликса в норме и патологии / А. В. Максименко, А. Д. Турашев // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 2. – С. 4–17.
5. Титов В. Н. Атеросклероз — проблема общей биологии: нарушение биологических функций питания и эндозеологии / В. Н. Титов // Успехи современной биологии. – 2009. – Т. 129, № 2. – С. 124–143.
6. Шерашов В. С. Современные научные представления о факторах риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (по материалам Всемирного конгресса кардиологии, г. Дубаи, ОАЭ) / В. С. Шерашов, Н. В. Шерашова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 2. – С. 96–100.
7. Al-Shayji I. A. Effects of moderate exercise on VLDL and Intralipid kinetics in overweight/obese middle-aged men / I. A. Al-Shayji, M. J. Caslake, J. M. Gill // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 302, N 3. – P. E349–E355.
8. Cole J. E. The expression and functions of toll-like receptors in atherosclerosis / J. E. Cole, E. Georgiou, C. Monaco // Mediators of Inflammation. – 2010. – Vol. 2010. – P. 1–18.
9. Metabolic regulation of fatty acid esterification and effects of conjugated linoleic acid on glucose homeostasis in pig hepatocytes / J. A. Conde-Aguilera, M. Lachica, R. Nieto, I. Fernandez-Figares // Animal. – 2012. – Vol. 6. – P. 254–261.
10. Farah N. M. Effects of exercise on postprandial responses to ad libitum feeding in overweight men / N. M. Farah, D. Malkova, J. M. Gill // Med. Sci. Sports Exerc. – 2010. – Vol. 42, N 11. – P. 2015–2022.

**ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДОТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ПРИ УГЛЕВОДНОЙ НАГРУЗКЕ**

Изучение состояния липидотранспортной системы и ее функциональной активности у пациентов с атеросклерозом проводили в условиях стандартной углеводной нагрузки. Выявлено выраженное снижение толерантности липидотранспортной системы к углеводной нагрузке, проявляющееся в нарушении как прямого, так и обратного транспорта холестерина и обмена липопротеинов в целом на фоне неадекватной активности липопротеинлипазы за счет снижения эффективности липолиза у больных атеросклерозом. У больных ишемической болезнью сердца без клинических признаков атеросклероза дисбаланс липопротеинов с уменьшением содержания ХС ЛПВП и увеличение уровня ХС ЛПНП при сниженной активности липопротеинлипазы в ответ на углеводную нагрузку можно расценивать как ранние признаки формирования атеросклеротического процесса у этой категории больных.

**Ключевые слова:** липопротеины, липопротеинлипаза, углеводная нагрузка, атеросклероз.

**CHARACTERISTICS OF PATHOGENETIC DISORDERS OF LIPID TRANSPORT SYSTEM IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS WITH GLUCOSE LOAD**

It was examined the status of lipid transport system and its functional activity in patients with atherosclerosis under conditions of standard glucose load. It was revealed decrease of lipid transport system tolerance to carbohydrate load which manifested itself in violation of both direct and adverse cholesterol transport and lipoproteins exchange as a whole at the background of inadequate lipoproteinlipase due to decrease of efficiency of lipolysis in atherosclerosis patients. The patients with ischemic heart disease without clinical picture of atherosclerosis have dysbalance of lipoproteins with decrease of content of cholesterol in high density lipoproteids and increase of cholesterol level in low density lipoprotein with low activity of lipoproteinlipase in response to glucose load can be considered as early signs of atherosclerotic process formation in this kind of patients.

**Key words:** lipoproteins, lipoprotein lipase, glucose load, atherosclerosis.

УДК 618.145:618.177

Н. М. Рожковська, д-р мед. н., проф.,

О. О. Садовнича

**КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ВАГІТНИХ ІЗ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ УРОГЕНІТАЛЬНОЇ ІНФЕКЦІЇ***Одеський національний медичний університет*

Анемія вагітних — одна з найактуальніших проблем сучасного акушерства. Анемія, змінюючи гомеостаз материнського організму внаслідок обмінних, волемічних, гормональних, імунологічних та інших порушень, спричинює розвиток акушерських ускладнень [1–3]. Частота їх прямо залежить від ступеня тяжкості анемії. Ранній токсикоз у пацієток із залізодефіцитною анемією (ЗДА) розвивається у 23–28 % випадків; загроза переривання вагітності трапляється в 12–15 % випадків, а передчасні пологи — в 11–42 % випадків. Зі ЗДА пов'язують зростаючу частоту передчасних пологів і народження недоношених дітей. У вагітних із дефіцитом заліза у 2–3 рази

частіше, ніж у жінок із нормальним рівнем гемоглобіну, виникає гестоз. Поєднання ЗДА і гестозу спостерігається у 14,5–50 % жінок [1; 2].

Перебіг пологів у кожної другої жінки з анемією ускладнюється несвоєчасним вилиттям навколоплідних вод. Порушення тканинного метаболізму призводить до зниження скорочувальної функції міометрія, розвитку слабкості родової діяльності у межах 10–15 % і, у результаті, до збільшення обсягу патологічної крововтрати в пологах і в післяпологовому періоді, діагностується у 7,8–23,6 % породіль. При цьому обсяг крововтрати в послідовому і ранньому післяпологовому періодах пропорційний тяжкості

анемії [1–3]. У 12–19 % пацієток зі ЗДА післяпологовий період ускладнюється гнійно-септичними захворюваннями, у 38–61,2 % розвивається синдром гіпогалакції. При поєднанні гестозу та ЗДА різні форми дефіциту молока спостерігаються у 91,4 % породіль [2; 3].

У структурі ускладнень, що виникають на тлі анемії, значне місце посідають зміни у фетоплацентарному комплексі, наслідком чого є невиношування, хронічна внутрішньоутробна гіпоксія, гіпотрофія і затримка розвитку плода (ЗРП). Ступінь прояву можливих ускладнень залежить від тяжкості перебігу анемії [1; 4]. Часто зустрічається запальна патологія нирок, яка у 41,5 % випадків супрово-



джується розвитком анемії. За останні роки це захворювання нирок, за даними деяких дослідників, посідає друге місце серед екстрагенітальної патології у вагітних [1; 2; 4]. Крім того, є дані про тісний зв'язок між наявністю хронічної урогенітальної інфекції у жінок і ризиком виникнення у них ЗДА [5].

Незважаючи на успіхи, досягнуті в розробці методів діагностики і лікування анемії вагітних, недостатньо вивченими залишаються питання про особливості гіпоксичних станів матері і плода, у вагітних з анемією, поєднаною з хронічним пієлонефритом, немає чітких критеріїв і рекомендацій щодо тактики ведення вагітності у таких жінок, не вирішені питання про прогнозування виникнення анемії у вагітних. До того ж не до кінця вивченими залишаються питання про діагностику та лікування порушень у системі фетоплацентарного комплексу, які виникають при анемії поєднаної з хронічним пієлонефритом [5; 6].

**Мета** дослідження — оцінити клінічні особливості перебігу вагітності у жінок зі ЗДА на тлі хронічної урогенітальної інфекції.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Дослідження проведене на базі Обласного клінічного пологового будинку протягом 2005–2012 рр. Обстежено 150 вагітних із проявами ЗДА. Обстежені жінки були розподілені на три клінічні групи: пацієнтки з верифікованою урогенітальною інфекцією (n=50), хворі на хронічний пієлонефрит (n=50), які проходили спостереження та лікування за традиційною схемою, вагітні з хронічним пієлонефритом і урогенітальною інфекцією (n=50), які отримували прегравідарну підготовку та комплексне лікування. Середній вік обстежених становив  $(26,2 \pm 1,1)$  року. Контрольну групу утворили 30 жінок із фізіологічним перебігом вагітності тієї ж вікової категорії.

Усі жінки обстежувалися відповідно до Наказу МОЗ України від 03.11.2008 р. № 624 [7]. Додатково оцінювали вміст феритину у плазмі крові методом імуноферментного аналізу (набори НЦ «ЕСМП», Росія).

Проводили також морфологічні дослідження послідів, у тому числі 10 послідів від рандомізовано обраних здорових жінок (контрольна група) та 20 послідів від жінок з анемією у поєднанні з пієлонефритом (основна група). Посліди вивчали за методикою, запропонованою А. П. Миловановим і А. І. Брусилівським (1986), шматочки оболонки, пуповини, ворсинчастого хоріону забарвлювали гематоксиліном і еозином, колагенові волокна — за Ван Гізеном, глікозаміноглікани (ГАГ) виявляли за допомогою ШИК-реакції [8].

Клінічне обстеження включало в себе вивчення соматичного (вік, екстрагенітальні захворювання), акушерського (паритет, кількість штучних і мимовільних абортів, вагітностей, безплідність і способи її корекції) та гінекологічного (характер менструальної функції, перенесені гінекологічні захворювання) анамнезів. При вивченні перебігу даної вагітності оцінювали наявність акушерських ускладнень, терміни їх виникнення, тяжкість перебігу.

Стан плода досліджували із застосуванням таких методів, як ультразвукова (УЗ) фетометрія, доплерометрія судин системи «мати — плацента — плід», кардіотокографія в динаміці. На підставі проведеної розширеної УЗ-фетометрії за допомогою комп'ютерної програми встановлювали гестаційний термін, відповідність УЗ-фетометричних параметрів дослідження плода у передбачуваному терміні вагітності, ЗРП з визначенням ступеня її тяжкості.

Ультразвукова плацентографія передбачала з'ясування локалізації плаценти, вимірювання товщини, встановлення ступеня зрілості й оцінку її струк-

турних змін. Визначення кількості навколоплідних вод проводили на підставі вимірювання найбільшого вертикального розміру вільного водного простору.

При доплерометрії дослідження кривих швидкостей кровотоку здійснювали в маткових артеріях, артеріях пуповини та середньої мозкової артерії плода. Визначали якісні показники кровотоку: систолодіастолічне відношення, індекс резистентності та пульсаційний індекс, останній раз — не раніше, ніж за добу до розродження.

При аналізі результату вагітності вивчали термін пологів (своєчасні або передчасні) і метод розродження (кесарів розтин або мимовільні пологи). Стан новонародженого оцінювали за шкалами Апгар і Сільвермана (при передчасних пологах), вимірювали масу та довжину тіла, окружність голови і грудей. Особливу увагу приділяли перебігу раннього неонатального періоду.

Вірогідність відмінностей між середніми величинами параметрів визначали за допомогою t-критерію Стьюдента, а для малих вибірок застосовували критерій U (непараметричний критерій Манна — Уїтні), для порівняння відносних величин — критерій F (точний критерій Фішера). Нульову гіпотезу спростовували при  $p < 0,05$ . Для оцінки результатів було використано програмне забезпечення Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA) [9].

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

Основні скарги були стереотипними, а саме: слабкість, підвищена стомлюваність, запаморочення, задишка при фізичному навантаженні, серцебиття. У більшості випадків (66,7 %) анемія була виявлена у I триместрі вагітності, у 36,3 % — у II триместрі. У контрольній групі відхилень від фізіологічної норми не виявлено.

В обстежених вагітних були наявні різноманітні фактори ризику, причому кількість жінок із трьома чи більше факторами ризику дорівнювала 44,0%. Усі пацієнтки мали в анамнезі прояви хронічної уrogenітальної інфекції, найчастішими компонентами мікрофлори статевих шляхів були складні мікробні асоціації з переваженням *E. coli*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus*, *Mycoplasma spp.*, *Ureaplasma spp.* та гриби *Candida spp.*

При оцінці гематологічних показників встановлено, що серед обстежених вагітних I і II груп переважали легкі та субклінічні форми ЗДА (83 випадки, або 83,0%). У більшості пацієнток основної групи спостерігалось зниження показників вмісту гемоглобіну й еритроцитів. Початкове значення рівня заліза в сироватці крові коливалось від 5,3 до 13,3 мкмоль/л ( $9,67 \pm 1,10$ ) мкмоль/л). Рівень гемоглобіну коливався в межах від 95 до 135 г/л ( $113,3 \pm 3,5$ ) г/л). Кількість еритроцитів у середньому становила  $3,5 \cdot 10^{12}$ /л.

Для багатьох вагітних основної групи був характерним сидеропенічний синдром у вигляді змін шкіри та її додатків. Спостерігалися сухість шкіри, ламкість волосся, часто — виражена «синява» склер. У 5 (0,3%) жінок були виявлені явища ангулярного стоматиту. При подальшому аналізі розподілу значень вмісту феритину залежно від вираженості анемізації встановлено, що у вагітних із субклінічними формами анемії (вміст гемоглобіну вище 110 г/л) наявне зниження вмісту феритину.

У жінок з анемією і пієлонефритом виявили овальної форми — 13 плацент (у контрольній — 7), кулястої — 7 (у контрольній — 3). Центральне прикріплення пуповини відмічено у 4 випадках, оболонкове — в 1, у решти плацент — ексцентричне прикріплення, у контрольній групі центральне — у 2 і ексцентричне — у решти послідів. Пуповина містила 3 судини. Ма-

гістральний тип кровопостачання спостерігався у 9 випадках, змішаний — у 4, у решти — дифузний. У контрольній групі магістральний тип кровопостачання був наявним у 9 випадках, змішаний — в 1. У хворих на анемію і пієлонефрит жінок у 3 випадках спостерігався набряк вартонових драглів, в 1 — крововиливи у вартонові драгли. Оболонки напівпрозорі, гладкі, блискучі. Материнська поверхня сіро-червоного кольору. Котиледони переважно дрібні, згустки крові темно-червоного кольору.

На розрізі тканина плаценти з нерівномірним кровонаповненням, пухка. Маса плаценти у середньому становила ( $452,75 \pm 10,60$ ) г при плодово-плацентарному кровообігу — 0,2. В епітелії амніона ділянки вакуольної дистрофії. Базальна мембрана стовщена. Відмічався гіаліноз і набряк строми зі зменшеним вмістом ГАГ порівняно з контрольною групою.

Загалом у 10% вагітних, хворих на анемію і пієлонефрит, визначалися незрілість плаценти, виражені гемодинамічні розлади й інволютивно-дистрофічні процеси. Компенсаторно-приспосувальні реакції формувалися за рахунок гіперплазії термінальних ворсинок і судин у них з утворенням синцитіокапілярних мембран.

Слід зазначити, що патоморфологічним субстратом для виникнення ускладнень при комбінації ЗДА та хронічної уrogenітальної інфекції є патологічні зміни фетоплацентарного комплексу у вигляді проявів хронічного запалення і перфузійних порушень.

### Висновки

1. У вагітних із хронічною уrogenітальною інфекцією у 83,0% випадків трапляються прояви ЗДА, більш виражені у жінок із синтропним хронічним пієлонефритом.

2. Частота хронічного пієлонефриту у жінок із проявами сидеропенічного синдрому становить 35,0%.

3. Наявність хронічного пієлонефриту призводила до поглиблення дефіциту сироваткового заліза до ( $8,78 \pm 1,70$ ) мкмоль/л при вмісті феритину на рівні ( $7,2 \pm 0,2$ ) мкг/л, що значно нижче контрольних значень ( $p < 0,05$ ).

4. У 10% вагітних, хворих на анемію і пієлонефрит, спостерігаються незрілість плаценти, виражені гемодинамічні розлади й інволютивно-дистрофічні процеси. Компенсаторно-приспосувальні реакції формуються за рахунок гіперплазії термінальних ворсинок і судин у них з утворенням синцитіокапілярних мембран.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Iron Deficiency & Overload. — N. Y. : Humana, 2009. — 884 p.
2. Iron status and its determinants in a nationally representative sample of pregnant women / S. Vandevijvere, S. Amsalkhir, H. Van Oyen [et al.] // J. Acad. Nutr. Diet. — 2013. — Vol. 113 (5). — P. 659–666.
3. Анчева І. А. Клінічна епідеміологія анемії вагітності на півдні України: ретроспективне дослідження / І. А. Анчева // Вісник проблем біології і медицини. — 2013. — Т. 2, № 3. — С. 112–114.
4. Боровиков В. П. Statistica: Искусство анализа данных на компьютере / В. П. Боровиков. — СПб. : Питер, 2003. — 700 с.
5. Давиденко І. С. Органометричні параметри плаценти при поєднанні залізодефіцитної анемії вагітних та хронічної плацентарної недостатності / І. С. Давиденко // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2005. — Т. 4, № 4. — С. 27–29.
6. Климов В. А. Эндотелий при физиологической беременности / В. А. Климов // Акушерство и гинекология. — 2006. — № 5. — С. 11–14.
7. Климов В. А. Эндотелий фетоплацентарного комплекса при физиологическом и патологическом течении беременности / В. А. Климов // Акушерство и гинекология. — 2008. — № 2. — С. 7–10.
8. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги : Наказ МОЗ України № 782 від 2005.12.29 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20051229\\_782.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20051229_782.html)
9. Петрищев Н. Н. Физиология и патофизиология эндотелия / Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н. Н. Петрищева. — СПб., 2003. — С. 4–38.

### КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ВАГІТНИХ ІЗ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ УРОГЕНІТАЛЬНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Метою дослідження було оцінити клінічні особливості перебігу вагітності у жінок із залізодефіцитною анемією (ЗДА) на тлі хронічної урогенітальної інфекції

Обстежено 150 вагітних з проявами ЗДА. Хворі були розподілені на три клінічні групи: пацієнтки з верифікованою урогенітальною інфекцією (n=50), жінки з хронічним пієлонефритом (n=50), яких лікували за традиційною схемою, пацієнтки з хронічним пієлонефритом і урогенітальною інфекцією (n=50), які отримували прегравідарну підготовку та комплексне лікування.

У вагітних із хронічною урогенітальною інфекцією у 83,0 % випадків наявні прояви ЗДА. Хронічний пієлонефрит у жінок спричинював поглиблення дефіциту сироваткового заліза до  $(8,78 \pm 1,70)$  мкмоль/л при вмісті феритину на рівні  $(7,2 \pm 0,2)$  мкг/л, що значно нижче контрольних значень ( $p < 0,05$ ).

У 10 % хворих на анемію і пієлонефрит спостерігали незрілість плаценти, виражені гемодинамічні розлади й інволютивно-дистрофічні процеси. Компенсаторно-приспосувальні реакції формувалися за рахунок гіперплазії термінальних ворсинок і судин у них з утворенням синцитіокапілярних мембран.

Запропонований метод прегравідарної підготовки дозволив зменшити частоту виявлення ЗДА у жінок із хронічною урогенітальною інфекцією.

**Ключові слова:** залізодефіцитна анемія, урогенітальна інфекція, вагітність, профілактика, лікування.

### CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE FETOPLACENTAL COMPLEX IN PREGNANT WOMEN WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA AGAINST A BACKGROUND OF CHRONIC UROGENITAL INFECTION

The aim of the study was to evaluate the clinical peculiarities of pregnancy in women with iron deficiency anemia against a background of chronic urogenital infection.

There were examined 150 pregnant women with manifestations of iron deficiency. All of them were divided into 3 clinical groups: the patients with verified urogenital infection (n=50), the women with chronic pyelonephritis (n=50), who were treated according to an ordinary algorithm, the women with chronic pyelonephritis and urogenital infection (n=50), who had pre-gravidar preparation and complex treatment.

Pregnant women with chronic urogenital infections had manifestations of iron deficiency anemia in 83.0% of cases. Chronic pyelonephritis led to a profound deficit of serum iron up to  $(8.78 \pm 1.70)$  mmol/l with ferritin level  $(7.2 \pm 0.2)$  mg/l, which is below the control values ( $p < 0.05$ ).

Immaturity of the placenta, pronounced hemodynamic disorders and involution dystrophic processes were diagnosed in 10% of patients with anemia and pyelonephritis. Compensatory-adaptive reactions are formed by terminal villi and vesicles hyperplasia and formation of syncytiocapillary membranes.

**Key words:** iron deficiency anemia, urogenital infection, pregnancy, prevention, treatment.

УДК 616-056.7-07

Н. С. Трофімова,

Н. В. Ольхович, канд. біол. наук,

Н. Г. Горovenko, чл.-кор. НАМН України, д-р мед. наук, проф.

## ОПТИМІЗАЦІЯ БІОХІМІЧНОЇ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ МУКОПОЛІСАХАРИДОЗУ І ТИПУ В УКРАЇНІ

Центр метаболічних захворювань НДСЛ «Охматдит» МОЗ України, Київ,

Відділ генетичної діагностики,

ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України», Київ

### Вступ

Мукополісахаридози (МПС) — група спадкових захворювань, зумовлених порушенням деградації та подальшим внутрішньоклітинним нагромадженням глікозаміногліканів (ГАГ): хондроїтин- (ХС), дерматан- (ДС), гепаран- (ГС) і кератансульфатів (КС). Нагромадження частково деградованих ГАГ у лізосомах призводить до по-

ступової загибелі клітин і тканин, та, як наслідок, до дисфункції органів. Сьогодні виділяють 7 типів МПС, кожний з яких зумовлений недостатністю одного з лізосомних ферментів, що беруть участь у каскадних реакціях розщеплення ГАГ.

Основним методом селективного скринінгу спадкових порушень сполучної тканини, до яких належать і МПС, є визначення рівня екскреції сумарних

ГАГ з сечею методом нефелометричного тесту із цетилпіридиніумом хлоридом (ЦПХ-тест). Підвищення рівня цього показника є наслідком руйнування сполучної тканини, спричиненого патологічними процесами різної етіології і, в більшості випадків, зумовлене гіперекрекцією основного метаболіту сполучної тканини — ХС. Лише при МПС підвищення рівня ГАГ у сечі зумовлене наявністю



патологічних фракцій — ГС, КС і ДС у різних комбінаціях. Тому саме фракціонування ГАГ із використанням методу тонкошарової хроматографії дозволяє визначити наявність у пацієнта МПС на етапі селективного скринінгу.

Мукополісахаридоз І типу — гетерогенне спадкове захворювання з автосомно-рецесивним типом успадкування, яке розвивається внаслідок зниження активності ферменту  $\alpha$ -L-ідуронідази (IDUA; ЕС 3.2.1.76), залученого до поетапного розщеплення ДС і ГС. Це призводить до їх нагромадження в лізосомах клітин з подальшою екскрецією надлишків цих полісахаридів або їх фрагментів із рідинами організму. Залежно від тяжкості захворювання виділяють три основні клінічні форми МПС І типу: синдром Гурлера (тяжкий), синдром Гурлера — Шейє (проміжний), синдром Шейє (легкий) [1]. Частота МПС І типу, за даними різних авторів, становить приблизно 1 на 100 000 новонароджених [2; 3].

Ген  $\alpha$ -L-ідуронідази (IDUA), розташований на короткому плечі хромосоми 4 у локусі 4p16.3, має розмір 19 т. п. н. і складається з 14 екзонів, розділених 13 інтронами. Перші два екзони розділені інтроном розміром 566 п. н., наступний, найбільший інтрон 2, має розмір близько 13 т. п. н., 12 інших екзонів об'єднані в кластер, загальний розмір якого 4,5 т. п. н. [4].

Найбільш поширеними мутаціями у гені IDUA, які призводять до розвитку МПС І типу, є мутації Q70X і W402X [5]. Решта виявлених мутацій трапляються менше ніж у 3 % випадків або є поодинокими.

**Метою** нашої роботи було виявлення біохімічних особливостей і частоти виникнення мажорних мутацій Q70X і W402X у гені IDUA у пацієнтів з МПС І типу з України та порівняння отриманих даних з результатами дослідження частоти цих мутацій в інших популяціях.

## Матеріали та методи дослідження

Матеріалом для досліджень був біологічний матеріал (сеча і кров) пацієнтів з різних регіонів України, які обстежувались у 2005–2013 рр. у Центрі метаболічних захворювань НДСЛ «Охматдит» МОЗ України з попереднім діагнозом «Спадкове порушення сполучної тканини».

Для підтвердження діагнозу МПС І типу визначали рівень екскреції глікозаміногліканів у добовій сечі, наявність у сечі фракцій ГАГ — ДС і ГС, активність  $\alpha$ -L-ідуронідази в лейкоцитах.

Рівень екскреції ГАГ у сечі визначали за допомогою ЦПХ-тесту у перерахунку на грам креатиніну [6]. Тонкошарову хроматографію ГАГ сечі для виявлення фракцій ГАГ проводили на пластинках Silica Gel, товщина шару 100 мкм, зернистість 8–12 мкм, у системі розчинників н-пропанол : гідроксид амонію : вода (4 : 6 : 1). Для забарвлення пластинок використовували алціановий блакитний [7].

Ферментативну активність  $\alpha$ -L-ідуронідази визначали в лейкоцитах периферичної крові. Лейкоцити виділяли з цільної крові за методом, описаним D. A. Wenger et al. (1991) [7]. Кількість білка в лейкоцитах визначали за стандартним методом Лоурі [8]. Ідуронідазну активність у гомогенаті лейкоцитів оцінювали за ступенем деградації флюорогенного субстрату 4-метилумбеліферил- $\alpha$ -L-ідуроніду (Sigma) [7]. Активність  $\alpha$ -L-ідуронідази розраховували у наномольях на годину на міліграм білка.

З цільної гепаринізованої крові ДНК виділяли з використанням комерційного набору «ДНК-сорбВ» (ЦНДІ епідеміології Роспотребнадзора). Якість препаратів ДНК перевіряли методом оцінки співвідношення оптичної щільності при 260 і 280 нм, яка визначалася на спектрофотометрі «Specord-40» (Analytik Jena AG) [8]. Препара-

ти ДНК зберігали при температурі +4 °С.

Молекулярно-генетичне дослідження проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим ПДРФ-аналізом [9]. Для ідентифікації мутацій Q70X і W402X використовували ендонуклеази рестрикції Sau 96I і Mae I відповідно [10]. Аналіз продуктів рестрикції проводили за допомогою капілярного електрофорезу на апараті «MultiNA» (Shimadzu biotech, Японія).

## Результати дослідження та їх обговорення

Нами було обстежено 1597 пацієнтів зі всієї України з підозрою на наявність патології сполучної тканини. Серед них виявлено 1186 осіб з нормальним показником ГАГ, що свідчило про невисоку ймовірність спадкового порушення сполучної тканини, і 411 осіб з рівнем ГАГ, вищим за вікову норму. При визначенні фракцій ГАГ, що зумовили підвищення рівня сумарних ГАГ в останній групі, у 88 осіб було визначено наявність патологічних фракцій, характерних для МПС. У 47 з них виявлено поєднану екскрецію ГС і ДС, що характерно для МПС І, II та VII типів (рис. 1). Усім 47 пацієнтам проводили диференційну діагностику зазначених типів МПС шляхом визначення первинного біохімічного дефекту [6].

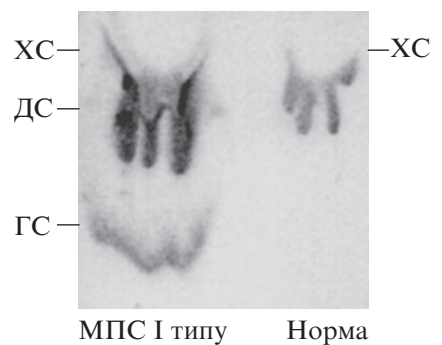


Рис. 1. Фракціонування глікозаміногліканів методом тонкошарової хроматографії: ХС — хондроїтинсульфат; ГС — гепарансульфат; ДС — дерматансульфат



Біохімічна характеристика пацієнтів з мукополісахаридозом I типу

Пацієнт	Вік на момент обстеження, роки	Екскреція ГАГ із сечею			Активність $\alpha$ -L-ідуронідази в лейкоцитах	
		Загальні ГАГ, од. ЦПХ/г креатиніну		Фракція ГАГ	нмоль/ (год·мг білка)	% від контролю
		Пробанд	Контроль (вікова норма)			
1	4,5	1329	≤213	ДС+ГС	0	0
2	3	905	≤228	ДС+ГС	0	0
3	2	1146	≤244	ДС+ГС	0	0
4	2	1439	≤244	ДС+ГС	0	0
5	2	875	≤244	ДС+ГС	0	0
6	12	704	≤122	ДС+ГС	0	0
7	1,5	1147	≤262	ДС+ГС	0	0
8	2,5	479	≤244	ДС+ГС	0	0
9	2	691	≤244	ДС+ГС	0	0
10	2	786	≤244	ДС+ГС	0	0
11	14	312	≤100	ДС+ГС	0,35	0,9
12	9	214	≤150	ДС+ГС	0,24	0,6
13	2	348	≤244	ДС+ГС	0,5	1,25
14	6,5	36	≤185	ДС+ГС	1,5	3,75
15	13,5	152	≤114	ДС+ГС	1,35	3,4
16	14,5	186	≤100	ДС+ГС	0,95	2,4
Контроль	—	—	—	ХС	25–55	100

Під час диференційної діагностики недостатність  $\alpha$ -L-ідуронідази в лейкоцитах периферичної крові була виявлена у 16 обстежених, саме цим пацієнтам було встановлено діагноз МПС I типу (табл. 1). Вік пацієнтів на момент встановлення діагнозу варіював від 1,5 до 14,5 року, із них 8 дівчаток і 8 хлопчиків, 2 випадки були сімейними з ураженням двох братів у кожному.

У всіх пацієнтів з МПС I типу було виявлено підвищення екскреції сумарних ГАГ із сечею (порівняно з віковою нормою) і наявність фракцій ДС та ГС при проведенні тонкошарової хроматографії ГАГ. У 10 з 16 обстежених пацієнтів рівень активності  $\alpha$ -L-ідуронідази в лейкоцитах крові був нульовим, а у 6 пацієнтів — не перевищував 3,75 % від контрольного.

Після остаточного підтвердження діагнозу МПС I типу усім пацієнтам було проведено молекулярно-генетичне дослідження на наявність найбільш поширених мутацій Q70X і W402X у гені *IDUA* (рис. 2).

Аналіз результатів проведеного нами молекулярного обстеження пацієнтів з МПС I типу показав, що у 16 із 32 досліджених алелів (50 %) була виявлена хоча б одна з двох мажорних мутацій (табл. 2): Q70X — у 13 (41 %), W402X — у 3 (9 %).

Як видно з табл. 2, гомозиготними носіями алеля Q70X були 4 пацієнти, гетерозиготними — 5. Серед обстежених не було знайдено жодного пацієнта, гомозиготного за мутацією W402X. Компаундних гетерозигот Q70X/W402X серед наших пацієнтів було двоє. У 6 пацієнтів досліджуваних мажорних мутацій у жодному алелі не виявлено.

Аналіз отриманих нами біохімічних даних показав, що в усіх 16 пацієнтів з МПС I типу рівень екскреції сумарних ГАГ із сечею був підвищений у середньому в 4–5 разів порівняно з віковою нормою (від 1,4 до 6,2 разу). У всіх випадках гіперекс-

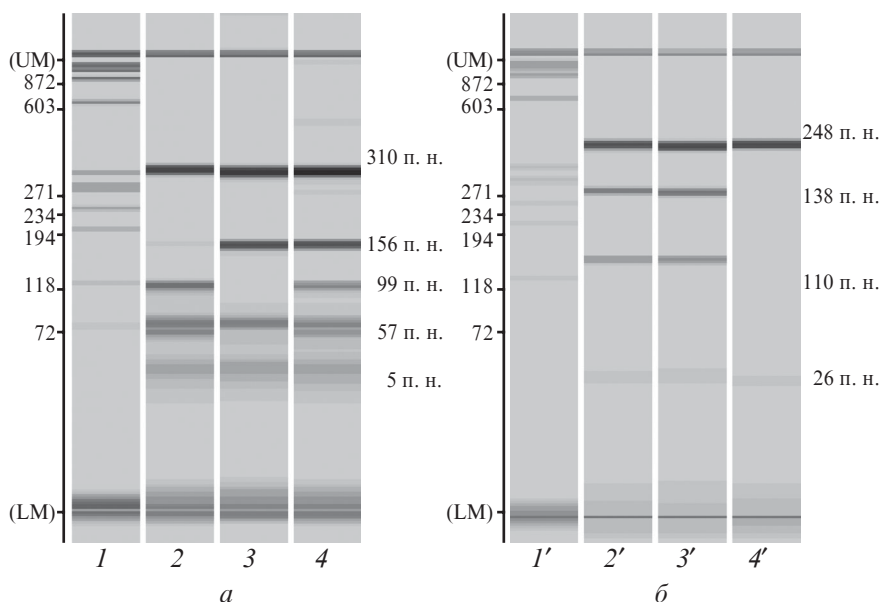


Рис. 2. Молекулярно-генетичне дослідження мутацій Q70X і W402X у гені *IDUA*: а — ПДРФ-аналіз мутації Q70X; 1 — маркер молекулярної ваги; 2 — норма; 3 — гомозигота Q70X/Q70X; 4 — гетерозигота Q70X/N; б — ПДРФ-аналіз мутації W402X: 1' — маркер молекулярної ваги; 2', 3' — гетерозигота W402X/N; 4' — норма

креція ГАГ характеризувалася наявністю фракцій ДС та ГС, які є патологічними і не виявляються у сечі здорової людини,

але характерні для МПС I, II, VII типів.

При аналізі рівня активності  $\alpha$ -L-ідуронідази у цих хворих

Таблиця 2

**Генотипи пацієнтів  
з мукополісахаридозом I типу**

Генотип	Кількість пацієнтів
Q70X/Q70X	4
Q70X/W402X	2
Q70X/н. в.	3
W402X/н. в.	1
н. в./н. в.	6

*Примітка.* У табл. 2, 3: н. в. — мутації Q70X і W402X у гені *IDUA* не виявлено.

була виявлена залежність тяжкості захворювання від залишкової активності досліджуваного ферменту (табл. 3).

У всіх пацієнтів з тяжким фенотипом (синдром Гурлера) активність ферменту  $\alpha$ -L-ідуронідази не була виявлена, тимчасом як у пацієнтів з більш легкими фенотипами (синдроми Гурлера — Шейє і Шейє) спостерігалася певна залишкова активність  $\alpha$ -L-ідуронідази, яка становила 0,6–3,75 % від контрольного значення. Ці дані підтверджують результати дослідження особливостей біохімічних показників у пацієнтів з різними фенотиповими формами МПС I типу, які опубліковані іншими авторами [10]. Крім того, серед обстежених нами пацієнтів спостерігалася певна генотипово-фенотипова кореляція, яка збігається з уже описаними закономірностями: мутації Q70X і W402X, як і в дослідженнях інших авторів, були знайдені нами тільки у пацієнтів з фенотипом синдрому Гурлера, тимчасом як у 6 пацієнтів з більш легкими формами захворювання цих мажорних мутацій не виявлено [5].

За даними літератури, існують певні етнічні особливості частоти мажорних мутацій Q70X і W402X у гені *IDUA* у пацієнтів з МПС I типу [11]. Як видно з даних, наведених у табл. 4, найчастішою є мутація Q70X у пацієнтів з Російської Федерації. Мутація W402X частіше трапляється у пацієнтів з Іспа-

Таблиця 3

**Генотипічна і фенотипічна кореляція  
у пацієнтів з мукополісахаридозом I типу**

Пацієнт	Активність $\alpha$ -L-ідуронідази в лейкоцитах		Фенотип, синдром	Генотип
	нмоль/ (год·мг білка)	% від контролю		
1	0	0	Гурлера	Q70X/Q70X
2	0	0	Гурлера	Q70X/Q70X
3	0	0	Гурлера	Q70X/W402X
4	0	0	Гурлера	Q70X/н. в.
5	0	0	Гурлера	Q70X/н. в.
6	0	0	Гурлера	Q70X/н. в.
7	0	0	Гурлера	Q70X/Q70X
8	0	0	Гурлера	Q70X/W402X
9	0	0	Гурлера	W402X/н. в.
10	0	0	Гурлера	Q70X/Q70X
11	0,35	0,9	Гурлера — Шейє	н. в./н. в.
12	0,24	0,6	Шейє	н. в./н. в.
13	0,5	1,25	Шейє	н. в./н. в.
14	1,5	3,75	Шейє	н. в./н. в.
15	1,35	3,4	Шейє	н. в./н. в.
16	0,95	2,4	Шейє	н. в./н. в.
Контроль	25–55	100	—	—

нії та США. Визначена нами поширеність мутацій Q70X і W402X у пацієнтів з України наближається до показників Європи та Російської Федерації.

Дослідження генетичних особливостей МПС I типу і частоти найбільш поширених мутацій серед пацієнтів з різних країн мають важливе наукове і прак-

тичне значення. Ця інформація дає можливість розробити максимальну ефективну діагностичну програму селективного скринінгу мажорних мутацій для пацієнтів певної популяції, що дозволить не тільки виявити хворих, а й встановити гетерозиготне носійство у членів їх сімей.

Таблиця 4

**Частота мутацій Q70X і W402X у гені *IDUA* в різних країнах**

Країна	Частота мутантних алелів Q70X, %	Частота мутантних алелів W402X, %	Сумарна частота, %	Джерело інформації
Україна	41 (13/32)	9 (3/32)	50	Наші дослідження
Російська Федерація	57 (65/114)	5,3 (7/114)	62,3	[5]
Європа (сумарно)	35 (32/92)	37 (34/92)	72	[11]
США	30 (13/44)	39 (17/44)	69	[12]
Італія	13 (7/54)	11 (6/54)	24	[10]
Іспанія	10 (4/40)	60 (24/40)	70	[13]
Бразилія	2 (1/48)	21 (10/48)	23	[14]

## Висновки

1. Диференційна діагностика МПС I типу потребує проведення в програмі селективного біохімічного скринінгу ЦПХ-тесту і фракціонування ГАГ з подальшим обов'язковим здійсненням ферментативного аналізу для підтвердження первинного біохімічного дефекту — зниження активності  $\alpha$ -L-ідуронідази в лейкоцитах периферичної крові.

2. У пацієнтів з більш легкою формою МПС I типу (синдром Гурлера — Шейє і Шейє) спостерігається певна залишкова активність  $\alpha$ -L-ідуронідази, яка становила 0,6–3,75 % від контрольного значення, тимчасом як у пацієнтів з тяжкою формою (синдром Гурлера) активність цього ферменту була повністю відсутня.

3. Мажорні мутації Q70X і W402X у гені *IDUA* в обстежених нами пацієнтів з МПС I типу в Україні є найбільш поширеними (50 %) і виявляються з частотою, близькою до країн Європи та Російської Федерації.

4. У діагностичному алгоритмі визначення мажорних мутацій Q70X і W402X у гені *IDUA* доцільно проводити лише у пацієнтів з синдромом Гурлера.

5. Для пацієнтів з МПС I типу з відсутністю мажорних мутацій Q70X і W402X у гені *IDUA* рекомендується проведення прямого секвенування відповідного гена для пошуку рідкісних мутацій, що зумовили розвиток захворювання.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Coutinho M. F. Glycosaminoglycan Storage Disorders: A Review / Maria Francisca Coutinho, Lucia Lacerda, and Sandra Alves // *Biochemistry Research International*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 16.
2. Neufeld E. F. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. The mucopolysaccharidoses. / E. F. Neufeld, J. Muenzer // N. Y. : McGraw Hill, 2011. – P. 3421–3452.
3. Prevalence of lysosomal storage disorders / P. J. Meikle, J. J. Hopwood, A. E. Claque, W. F. Carey // *JAMA*. 1999. – Vol. 281(3). – P. 249–254.
4. Structure and sequence of the human  $\alpha$ -L-iduronidase gene / H. S. Scott, X. H. Guo, J. J. Hopwood, C. P. Morris // *Genomics*. – 1992. – Vol. 13. – P. 1311–1313.
5. Воскобоева Е. Ю. ДНК-диагностика наследственных мукополисахаридозов / Е. Ю. Воскобоева // *Медицинская генетика*. – 2006. – Т. 5, № 10 (52). – С. 33–37.
6. Методические рекомендации по выявлению наследственных дефектов обмена : метод. рекомендации МОЗ СССР / сост. : К. Д. Краснопольская, Г. Л. Цукерман. – М., 1983. – 30 с.
7. Wenger D. A. Screening for lysosomal disorders / D. A. Wenger, C. Williams // *Techniques in Diagnostics of*

*Human Biochemical Genetics*. – N. Y. : Wiley-Liss, 1991. – P. 587–619.

8. *Справочник биохимика* / Р. Досон, Д. Элиот, У. Элиот, К. Джонс. – М. : Мир. – 1991. – 543 с.

9. *Molecular analysis of 30 mucopolysaccharidosis type I patients: evaluation of the mutational spectrum in Italian Population and identification of 13 novel mutations* [Electronic resource] / N. Venturi [et al.] // *Human Mutation*. – 2002. – Vol. 20. Access mode : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/humu.9051/pdf>

10. Mutations among Italian mucopolysaccharidosis type I patients / R. Gatti, P. DiNatale, G. R. Villani [et al.] // *J. Inher. Metab. Dis.* – 1997. – Vol. 20. – P. 803–806.

11. *Mucopolysaccharidosis type I: identification of 8 novel mutations and determination of the frequency of the two common  $\alpha$ -L-iduronidase mutations (W402X and Q70X) among European patients* / S. Bunge, W. J. Kleijer, C. Steglich [et al.] // *Human Molecular Genetics*. – 1994. – Vol. 3, № 3. – P. 861–866.

12. Peining Li. Diversity of mutations and distribution of single nucleotide polymorphic alleles in the human  $\alpha$ -L-iduronidase (*IDUA*) gene [Electronic resource] / Li Peining, Tim Wood, Jerry N. Thompson // *Genetics in Medicine*. – 2002. – Vol. 4, No. 6. Access mode : <http://www.nature.com/gim/journal/v4/n6/pdf/gim200267a.pdf>

13. Gort L. Analysis of five mutations in 20 mucopolysaccharidosis type I patients / L. Gort, A. Chabas, M. J. Coll // *Hum Mutat.* – 1998. – Vol. 11. – P. 322–323.

14. *Unique frequency of known mutations in Brazilian MPS I patients* / U. Matte, S. Leistner, L. Lima [et al.] // *Am J Med Genet.* – 2000. – Vol. 90. – P. 108–109.

УДК 616-056.7-07

Н. С. Трофімова, Н. В. Ольхович, Н. Г. Горovenko  
ОПТИМІЗАЦІЯ БІОХІМІЧНОЇ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ МУКОПОЛІСАХАРИДОЗУ І ТИПУ В УКРАЇНІ

Мукополісахаридоз I типу (МПС I) — зумовлений дефіцитом лізосомного ферменту  $\alpha$ -L-ідуронідази, який виникає в результаті мутацій у гені *IDUA*. Метою роботи було виявлення особливостей біохімічної діагностики МПС I типу та визначення поширеності мажорних мутацій Q70X і W402X у гені *IDUA* у пацієнтів з України. Діагноз МПС I типу був підтверджений у 16 пацієнтів. Показана залежність залишкової активності  $\alpha$ -L-ідуронідази в лейкоцитах крові від тяжкості захворювання, проведена генотипово-фенотипова кореляція. Мутації Q70X і W402X виявлені нами тільки у пацієнтів з фенотипом синдрому Гурлера, тимчасом як у 6 пацієнтів з більш легкими формами МПС I типу ці мажорні мутації не були знайдені. Проведена порівняльна оцінка частоти досліджуваних мажорних мутацій у жителів України та в інших етнічних групах.

**Ключові слова:** мукополісахаридоз, глікозаміноглікани,  $\alpha$ -L-ідуронідаза, ген, генотип, алель.

UDC 616-056.7-07

N. S. Trofimova, N. V. Olkhovich, N. G. Gorovenko  
OPTIMIZATION OF BIOCHEMICAL AND MOLECULAR-GENETIC DIAGNOSTICS OF MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I IN UKRAINE

Mucopolysaccharidosis I (MPS I) is caused by the deficiency of lysosomal enzyme  $\alpha$ -L-Iduronidase. It appears as a result of mutations in the *IDUA* gene. The most common mutations in the *IDUA* gene causing MPS I are Q70X and W402X.

The diagnosis MPS I has been confirmed in 16 patients. The dependence of residual  $\alpha$ -L-Iduronidase activity in blood leukocytes on the severity of the MPS I disease has been stated. The Q70X i W402X mutations have been found only in patients with severe Hurler type of MPS I. In patients with mild Scheie and Hurler/Scheie types of MPS I the Q70X i W402X mutations have not been found. The comparative assessment of the major mutations frequency has been conducted with the population of Ukraine and other countries.

**Key words:** mucopolysaccharidosis, glycosaminoglycans,  $\alpha$ -L-Iduronidase, gene, genotype, allele.

## ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕЦЕПТОРНОГО АПАРАТУ ЕНДОМЕТРІЯ ПРИ НЕВИНОШУВАННІ ВАГІТНОСТІ У ПАЦІЄНТОК З ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЄЮ

*ДУ «Кримський державний медичний університет  
імені С. І. Георгієвського», Сімферополь*

Сьогодні спостерігається збільшення частоти гіперпролактинемій (ГП) різного генезу, особливо серед жінок молодого віку, що знижує якість їх життя, негативно впливає на їх репродуктивну функцію та на перебіг вагітності.

Оскільки ГП призводить до недостатньої підготовки ендометрія до вагітності та неповноцінної імплантації плідного яйця, а також може здійснювати свій патологічний вплив на продукування гонадотропних гормонів, вона є однією з провідних причин невиношування вагітності [5]. Незважаючи на цей факт, актуальним залишається морфологічне дослідження рецепторної активності естрогену (ЕС), прогестерону (ПР) та пролактину (Прл) в ендометрії у пацієнток із синдромом ГП і встановлення діагностичних критеріїв різновидів мимовільних викиднів.

### Матеріали та методи дослідження

З метою визначення морфологічних ознак перерваної вагітності у 39 жінок репродуктивного віку у період 5–7 тиж. гестації, у яких діагностована вихідна ГП проведено гістологічне й імуногістохімічне (ІГХ) дослідження рецепторів до ЕС, ПР і Прл.

Для дослідження було сформовано дві основні групи: клінічна і контрольна. До контрольної групи увійшли зскріб-

ки порожнини матки здорових жінок, яким проведено переривання вагітності (медичний аборт) у терміні 5–7 тиж. гестації (n=10).

Залежно від гістологічного діагнозу та виду перерваної вагітності всі випадки клінічної групи були розподілені на три підгрупи (n=39):

1-ша підгрупа — 14 пацієнток, у яких діагностовано мимовільний викидень («аборт у ході»);

2-га підгрупа — 21 пацієнтка з діагностованим викиднем, що не відбувся («завмерла вагітність»);

3-тя підгрупа — 4 пацієнтки з анембріонією.

Гістологічне дослідження проводили за стандартною методикою із забарвленням гематоксиліном та еозином [4].

Імуногістохімічне дослідження проводили за стандартизованою методикою [6] з використанням серійних парафінових зрізів завтовшки 5 мкм, поміщених на адгезивне скло, вкрите полізином («Menzel-Glaser», Німеччина), і реактивів компанії ДАКО на автостейнері ДАКО.

Для виявлення клітин, що мають рецептори до ЕС, ПР і Прл, ІГХ-реакції проводили з використанням відповідних первинних моноклональних антитіл до рецепторів ЕС (Clone SP1, ДАКО), ПР (Clone PgR636, ДАКО), Прл (клон SPM108 Termo REF90-83 RO LOT90-

83-R1103A) і системи візуалізації EnVision™ FLEX+. З метою контролю методу було проведено серію досліджень із використанням позитивних і негативних зразків, які були еталонами.

Кількісний аналіз результатів ІГХ-реакцій проводили під збільшенням об'єктива × 400. Перегляд і цифрові фотографії мікропрепаратів здійснювали цифровою камерою OLYMPUS C 5050Z, встановленою на мікроскопі «Olympus CX-41». Морфометричне дослідження включало підрахунок клітин за допомогою програми Software DP-SOFT і подальшу статистичну обробку.

Інтенсивність ІГХ-реакції до ЕС, ПР і Прл оцінювали в ядрах клітин, враховуючи специфічність і локалізацію рецепторів у ендометрії, за методом гістологічного рахунку H-score за формулою

$$S = 1a + 2b + 3c,$$

де a — частка слабкої експресії, %; b — частка помірної експресії, %; c — частка вираженої експресії.

Ступінь вираженості експресії ЕС, ПР і Прл розцінювали так: 0–10 балів — відсутність; 11–100 — слабка; 101–200 — помірна; 201–300 — виражена.

### Результати дослідження та їх обговорення

Гістологічне дослідження із забарвленням гематоксиліном і



еозином дозволило встановити певні морфологічні ознаки перерваної вагітності у періоді гестації 5–7 тиж., що узгоджуються з даними інших авторів [1–3].

При ІГХ-дослідженні до рецепторів ЕС, ПР і Прл відзначається позитивна реакція, локалізована переважно у великих децидуальних клітинах (ВДК). Слід зазначити, що в епітелії збережених залоз рецептори визначаються тільки до ЕС.

Експресія рецепторів до ЕС становить  $(183,8 \pm 7,8)$  бала, до ПР —  $(190,6 \pm 5,2)$  бала, до Прл —  $(187,2 \pm 7,1)$  бала. Такі показники в децидуальній тканині зскрібків здорових жінок ми розцінюємо як помірну реакцію, згідно з H-score, що є контрольним критерієм ІГХ-діагностики рівня рецепторів до досліджуваних гормонів. При цьому їх співвідношення становить 1 : 1 : 1 (рис. 1).

При дослідженні зскрібків порожнини матки у 14 пацієнок 1-ї підгрупи визначається дещо інша картина щодо контрольної групи. При цьому в децидуальній тканині ВДК мають ознаки балонної дистрофії. Крім того, у препаратах спостерігається невелика кількість вторинних безсудинних ворсин різних розмірів, розташованих по всій поверхні плідного яйця з переважанням у базальній частині децидуальної оболонки. Привертає увагу зниження інвазивних форм цитотрофобласта.

Аналіз ІГХ-реакцій до рецепторів гормонів у даній досліджуваній підгрупі зскрібків порожнини матки показує, що наявна достовірно слабка експресія до рецепторів ЕС —  $(85,4 \pm 5,8)$  бала, ПР —  $(58,8 \pm 6,0)$  бала і Прл —  $(57,6 \pm 4,9)$  бала (рис. 2, 3; див. рис. 1).

При дослідженні зскрібків порожнини матки у пацієнок 2-ї підгрупи, у яких діагностували викидень, що не відбувся («завмерла вагітність»), морфологічно визначається пригнічення інвазії цитотрофобласта

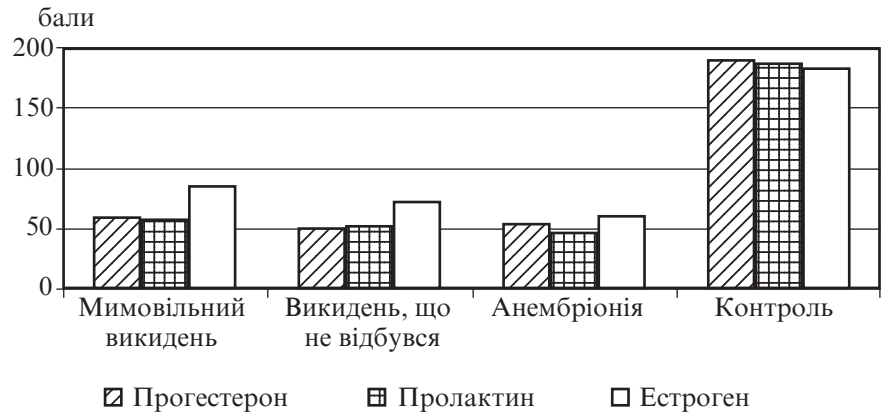


Рис. 1. Рівень рецепторів естрогену, прогестерону і пролактину в децидуальній тканині при невиношуванні вагітності

в спіральній артерії. Крім того, визначаються великі осередки фібриноїдного некрозу децидуальної тканини і міжворсинчастий фібриноїд, наявні вторинні безсудинні ворсини, у деяких третинних ворсин — редукція капілярів у стромі, їх фібриноїдний некроз. У збереженій децидуальній тканині ВДК балонізовані, але малі децидуальні клітини мають нормальну структуру.

Відсутні «світлі залози» Овербека і феномен Аріас-Стелли.

Дослідження ІГХ-реакцій до рецепторів ЕС, ПР, Прл виявило аналогічний рівень експресії в збереженій децидуальній тканині. При цьому наявні такі показники: ЕС —  $(71,5 \pm 6,2)$  бала, ПР —  $(50,7 \pm 3,3)$  бала, Прл —  $(51,2 \pm 3,1)$  бала; ці дані достовірні щодо показників контрольної групи (рис. 4, 5; див. рис. 1).

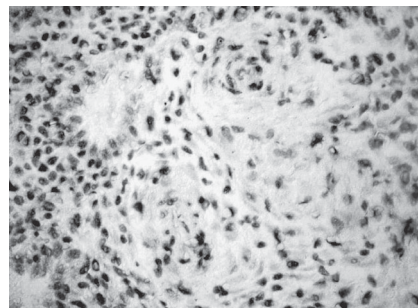


Рис. 2. Мимовільний викидень. Слабка експресія прогестерону у децидуальній тканині. Імуногістохімічне дослідження.  $36 \times 200$

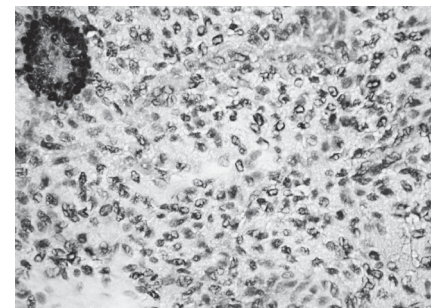


Рис. 3. Мимовільний викидень. Слабка експресія пролактину у децидуальній тканині. Імуногістохімічне дослідження.  $36 \times 400$

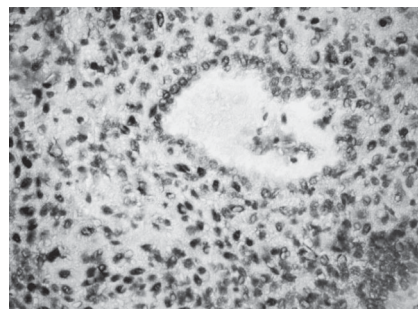


Рис. 4. Викидень, що не відбувся. Слабка експресія прогестерону у децидуальній тканині. Імуногістохімічне дослідження.  $36 \times 200$

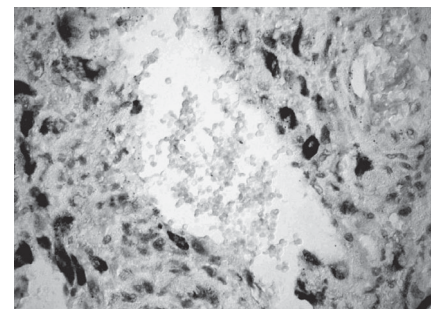


Рис. 5. Викидень, що не відбувся. Слабка експресія пролактину у децидуальній тканині переважно периваскулярно. Імуногістохімічне дослідження.  $36 \times 400$

У 4 пацієнток 3-ї підгрупи гістологічно діагностовано анембріонію, що виявляється великою кількістю середніх і великих кістозно-змінених первинних і вторинних ворсин хоріона з відсутністю судин у пухкій сполучнотканинній стромі з невеликою кількістю багатовідростчастих фібробластоподібних клітин, повною відсутністю макрофагів Кащенко — Гофбауера. У децидуальній тканині спостерігаються ВДК з вакуольною трансформацією. Звертає на себе увагу повна відсутність вільних інтерстиціальних цитотрофобластів та їх інвазія.

При ІГХ-дослідженні рівень експресії рецепторів має критично низькі показники згідно з H-score, а саме: до ЕС —  $(60,0 \pm 12,5)$  бала, ПР —  $(53,5 \pm 11,4)$  бала, Прл —  $(46,0 \pm 12,4)$  бала (див. рис. 1).

#### Висновки

1. Спільними морфологічними ознаками при мимовільному викидні є зниження рівня інвазивної активності цито-

трофобласта на тлі зменшення матково-плацентарного бар'єра і посилення гіпоксії, що призводить до дистрофічних і некротичних процесів у децидуальній тканині та ворсинах хоріона.

2. Ушкодження ВДК, що супроводжується вакуолізацією цитоплазми, сприяє зниженню рівня рецепторів до ЕС, ПГ та Прл і може бути причиною переривання вагітності.

3. Викидень, що не відбувся, морфологічно характеризується вираженою запальною реакцією та наявністю фібриноїдних некрозів.

4. Аналіз результатів ІГХ-дослідження також переконливо доводить, що у вагітних із вихідною ГП наявне закономірне зниження рецепторів гормонів. Причому рівень рецепторів до ЕС, ПР, Прл розцінюється як низький згідно з H-score.

5. Критично низька ІГХ-реакція відзначається тільки у випадках анембріонії, що є несприятливою ознакою у роз-

витку та прогресуванні подальших вагітностей.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Сидельникова В. М. Невынашивание беременности — современный взгляд на проблему / В. М. Сидельникова // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 5. — С. 24–27.

2. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности / В. М. Сидельникова. — М. : Триада-Х, 2005. — 304 с.

3. Вакс В. В. Гиперпролактинемия: причины, клиника, диагностика и лечение / В. В. Вакс // Consilium Medicum. — 2001. — Т. 3, № 11. — С. 54–57.

4. Сапожников А. Г. Гистологическая и микроскопическая техника : руководство / А. Г. Сапожников, А. Е. Доросевич. — Смоленск : САУ, 2000. — 476 с.

5. Татарчук Т. Ф. Эндокринная гинекология / Т. Ф. Татарчук, Я. П. Сольский ; Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины. — К. : Заповіт, 2003. — 300 с.

6. Dabbs D. J. Diagnostic immunohistochemistry / D. J. Dabbs. — London : Churchill Livingstone, 2006. — 828 p.

УДК 618.39-021.3:577.112.826-07

О. О. Трушкевич, Г. А. Степур, А. А. Стефанович

#### ИМУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЛИВОСТИ РЕЦЕПТОРНОГО АПАРАТА ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ НЕВИНОШУВАННІ ВАГІТНОСТІ У ПАЦІЄНТОК З ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЄЮ

Загальними морфологічними ознаками при мимовільному викидні є зниження рівня інвазивної активності цитотрофобласта на тлі зменшення матково-плацентарного бар'єра і посилення гіпоксії, що призводить до дистрофічних і некротичних процесів у децидуальній тканині та ворсинах хоріона. Ушкодження великих децидуальних клітин, що супроводжується вакуолізацією цитоплазми, сприяє зниженню рівня рецепторів естрогену (ЕС), прогестерону (ПР) і пролактину (Прл) і може спричинювати переривання вагітності. Викидень, що не відбувся, морфологічно характеризується вираженою запальною реакцією і наявністю фібриноїдних некрозів.

Аналіз результатів імуногістохімічного (ІГХ) дослідження також переконливо доводить, що у вагітних з початковою пролікованою гіперпролактинемією наявне закономірне зниження рецепторів гормонів. Причому рівень рецепторів ЕС, ПР, Прл розцінюється як низький згідно з H-score. Критично низька ІГХ-реакція відзначається тільки у випадках анембріонії, що є несприятливою ознакою в розвитку і прогресуванні подальших вагітностей.

**Ключові слова:** пролактин, прогестерон, естроген, ендометрій, імуногістохімічне дослідження, гіперпролактинемія.

UDC 618.39-021.3:577.112.826-07

O. O. Trushkevich, G. A. Stepur, A. A. Stefanovych

#### IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES OF ENDOMETRIAL RECEPTOR SYSTEM FOR MISCARRIAGE PATIENTS WITH HYPERPROLACTINEMIA

Common morphological features with spontaneous abortion are reduction of the level of cytotrophoblast invasive activity against reduction of utero-placental barrier and increased hypoxia, which leads to dystrophic and necrotic processes in the decidua and chorionic villi. Damage of large decidual cells accompanied by vacuolization of the cytoplasm, reducing the level of estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors and prolactin (Prl), and may be a cause of abortion. Frustrated miscarriage morphologically is characterized by a pronounced inflammatory response and the presence of fibrinoid necrosis.

Immunohistochemical (IHC) analysis of the study also proves that pregnant women treated with the original hyperprolactinemia have regular decrease in hormone receptors. And the level of ER, PR, Prl receptors is regarded as low according to H-score. Critically low IHC-reaction occurs only in anembryonia, which is an unfavorable sign in the development and progression of subsequent pregnancies.

**Key words:** prolactin, progesterone, estrogen, endometrium, immunohistochemistry, hyperprolactinemia.

## РОЛЬ КОМПЛЕКСНОЙ ФРАКЦИОНИРОВАННОЙ АКТИВНОСТИ В ПОДДЕРЖАНИИ ДЛИТЕЛЬНО ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Одесский национальный медицинский университет,  
КП «Одесская областная клиническая больница»

В последние годы широкое распространение при лечении фибрилляции предсердий получила теория зон комплексной фракционированной активности (КФА) [1–3]. Научные данные свидетельствуют о том, что зоны КФА способствуют как поддержанию, так и активации левого предсердия. С одной стороны, они укорачивают предсердный рефрактерный период, с другой — сложная фракционированная предсердная электрограмма замедляет проведение и приводит к неомогенности распределения возбуждения во время фибрилляции предсердий. Таким образом, механизму КФА отводится значительная роль в поддержании фибрилляции предсердий. Однако электрофизиологические характеристики миокарда левого предсердия, ответственного за возникновение КФА, до сих пор до конца не изучены.

**Цель** исследования — изучение электрофизиологических характеристик зон КФА у больных с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий на фоне фибрилляции и на синусовом ритме.

### Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 60 пациентов с длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий, продолжительностью более одного года и резистентной к медикаментозной терапии, которые находились на обследовании и лечении в Региональном центре кардиохирургии на базе Одес-

ской областной клинической больницы с 2010 по 2014 гг.

Средний возраст всей группы составил  $(61,0 \pm 9,2)$  года (28 женщин и 32 мужчины). Длительность аритмологического анамнеза составила от 1 до 15 лет, в среднем  $(8 \pm 3)$  года. Продолжительность последнего эпизода фибрилляции предсердий —  $(13,9 \pm 3,0)$  мес. Применение комбинаций антиаритмических препаратов I и III классов без положительного эффекта.

Для профилактики системных тромбоэмболий всем пациентам за 1 мес. до абляции и через 2 мес. после нее назначался варфарин в индивидуальной дозе под контролем МНО 2–3.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью системного пакета прикладных программ “Statistica 10 Enterprise 10.0.1011.6”.

Оперативные вмешательства осуществлялись на электрофизиологическом комплексе EP Workmate (St. Jude Medical, США). Для диагностической стимуляции использовали электростимулятор EP-4-WorkMate (США). Электроанатомическое картирование выполняли в условиях навигационной системы NavX (St. Jude Medical, США).

Под комбинированной анестезией, по методике Сельдингера, дважды пунктировались правая бедренная и левая подключичная вены. Под флюороскопическим контролем “Siemens Arcadis” (Германия) в правые отделы сердца проводились электроды.

Через левую подключичную вену вводили 8–10-полюсный электрод и устанавливали его в коронарный синус для регистрации электрограмм заднебазальных отделов левого предсердия и левого желудочка. Межэлектродные расстояния составляли от 0,5 до 5 мм.

Через правую бедренную вену вводили 4-полюсный электрод и устанавливали его в область перегордки для регистрации спайка пучка Гиса и электрограммы правого предсердия и правого желудочка.

Для доступа в левое предсердие (кроме больных, имевших открытое овальное окно) через правую бедренную вену в правое предсердие проводился длинный проводник PREFACE™ Biosense Webster-8F, по которому вводилась пункционная игла. Под флюороскопическим и эхокардиографическим контролем игла позиционировалась в области овальной ямки и выполнялась транссептальная пункция. Измерялось давление в левом предсердии. После этого иглу удаляли, и через проводник в левое предсердие проводили HIGH FLOW angiographic catheter — 7F и фиксировали на 2–3 см внутри левой верхней легочной вены. С помощью 5–7 мл контрастного вещества Омнипак (иогексол) проводилась селективная ангиография левой верхней легочной вены. Далее катетер для ангиографии последовательно проводился во все легочные вены и выполнялась их ангиография (рис. 1).



Построение 3D-геометрии левого предсердия выполнялось с использованием навигационной системы NavX (St. Jude, США). Картирующие параметры NavX были установлены в режиме “CFE-mean” — алгоритме анализа интервалов, который измеряет средний показатель фракционирования на каждом участке и проводит их цветное картирование, визуальное представляя расположение зон КФА (рис. 2).

Полученные электрограммы анализировались с использованием оборудования St. Jude Medical, EP Workmate (США). Далее для электрограмм применяли частотный фильтр с параметрами 30–250 Гц и отражали со скоростью 100 мм/с (рис. 3).

С целью восстановления синусового ритма проводилась трансторакальная электроимпульсная терапия. Согласно предложенной нами методике, левое предсердие разделялось на 24 сегмента, и на синусовом ритме измерялись основные электрофизиологические параметры: амплитуда, ширина электрограммы, скорость проведения, преждевременное предсердное сокращение (ППС) с длинным (Д) и коротким (К) интервалом сцепления, которые не вызывали фибрилляцию предсердий, и очень коротким (ОК) интервалом сцепления, вызывавшим ее. Эти параметры сравнивались в зоне с КФА и без нее. После повторной индукции фибрилляций предсердий больным проводилась катетерная изоляция устьев легочных вен (ИЛВ) с линейными абляциями и модификацией зон КФА (рис. 4).

### Результаты исследования и их обсуждение

Зоны КФА были зарегистрированы у всех пациентов: в области коллекторов левых легочных вен — 82 %, правых легочных вен — 79 %, коронарного синуса — 96 %, ушка левого предсердия — 85 % (рис. 5).

При программированной стимуляции коронарного синуса интервалы сцепления Д, К и

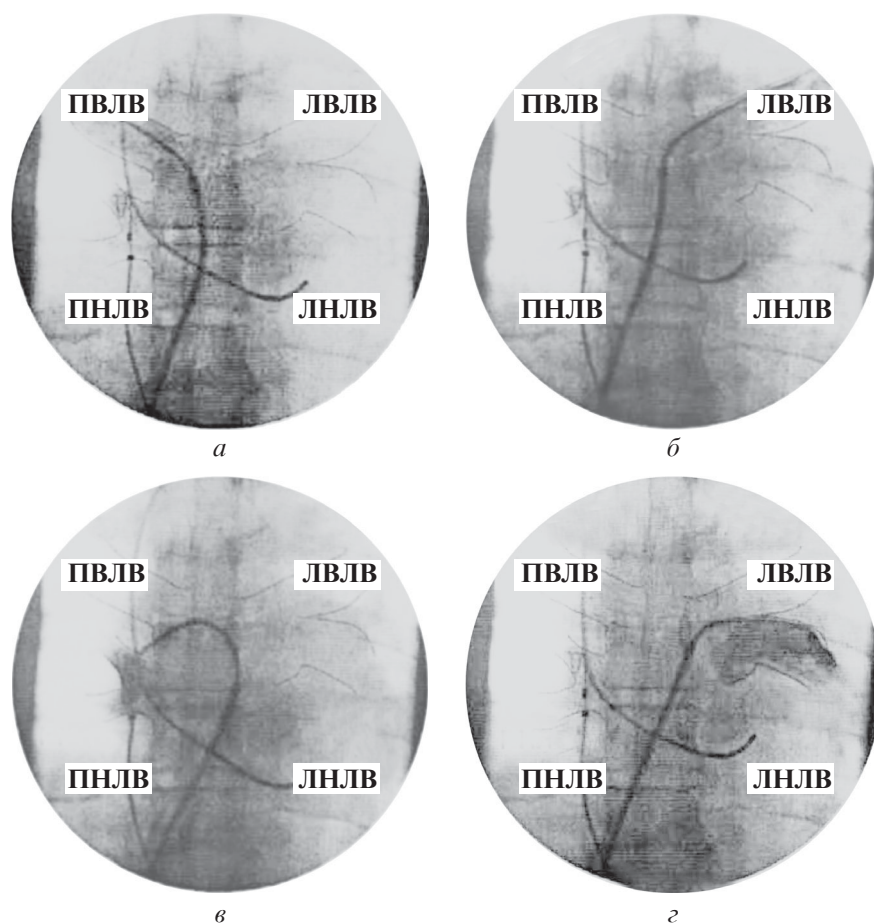


Рис. 1. Рентгенограммы пациента. Пунктирными линиями обведены контуры легочных вен: а — контрастирование правой верхней легочной вены (ПВЛВ); б — контрастирование левой верхней легочной вены (ЛВЛВ); в — контрастирование правой нижней легочной вены (ПНЛВ); г — контрастирование левой нижней легочной вены (ЛНЛВ)

ОК соответственно составляли  $(291 \pm 87)$ ,  $(206 \pm 47)$  и  $(175 \pm 33)$  мс. Во время синусового ритма амплитуды в зонах с КФА были значительно выше, чем в зонах без нее, Д-, К- и ОК-ППС

соответственно были равны  $(2,0 \pm 1,3) - (0,5 \pm 0,6)$  мВ ( $p < 0,01$ );  $(1,3 \pm 1,2) - (0,3 \pm 0,3)$  мВ ( $p < 0,001$ );  $(0,7 \pm 0,7) - (0,2 \pm 0,2)$  мВ ( $p < 0,001$ ). Вслед за укорочением интервала сцепления в зонах с КФА и

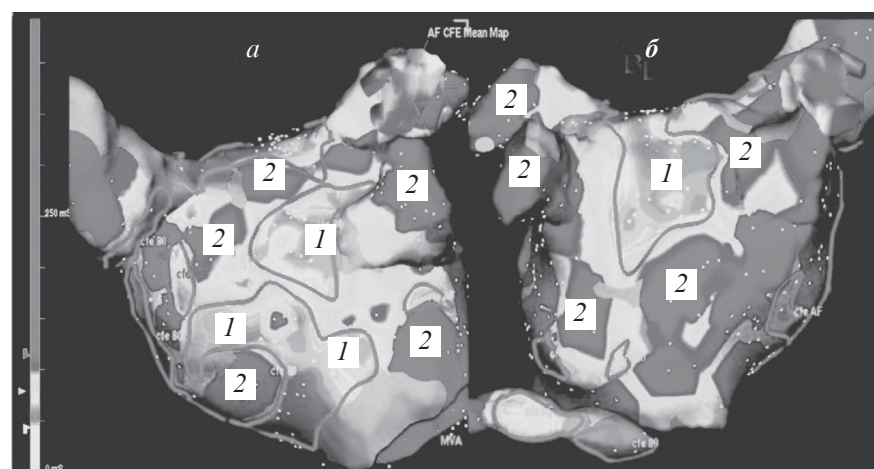


Рис. 2. Пример трехмерной пространственной реконструкции левого предсердия в режиме CFE-mean: а — передняя проекция; б — задняя проекция; 1 — зоны с комплексной высокочастотной фракционированной активностью; 2 — нормальное возбуждение предсердия



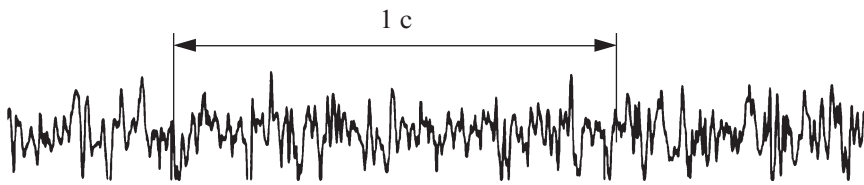
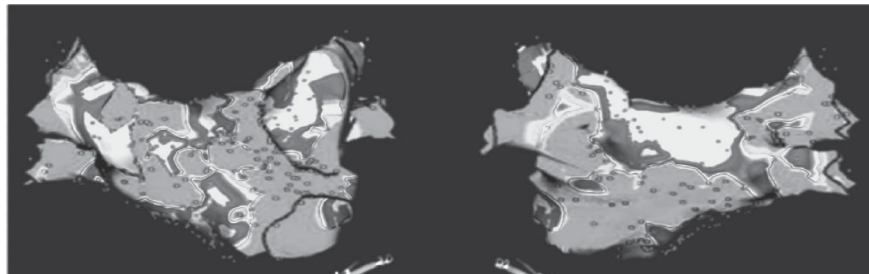
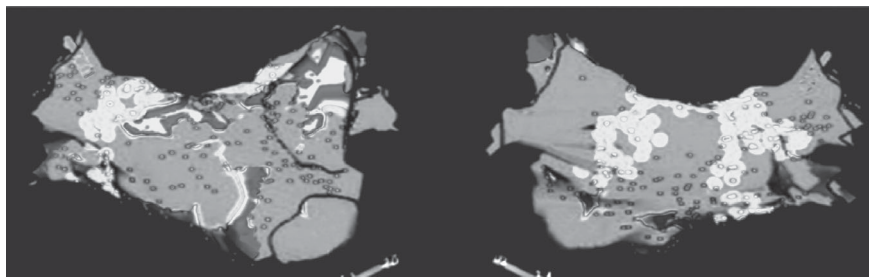


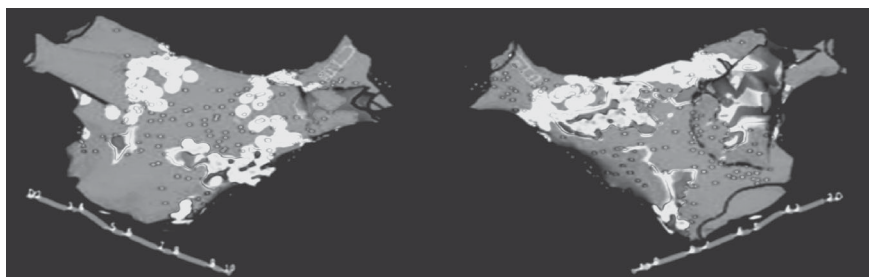
Рис. 3. Электрограмма комплексной фракционированной активности левого предсердия



а



б



в

Рис. 4. 3D-реконструкция зон КФА: а — до ИЛВ; б — после ИЛВ; в — комбинированная методика (после абляции КФА и ИЛВ)

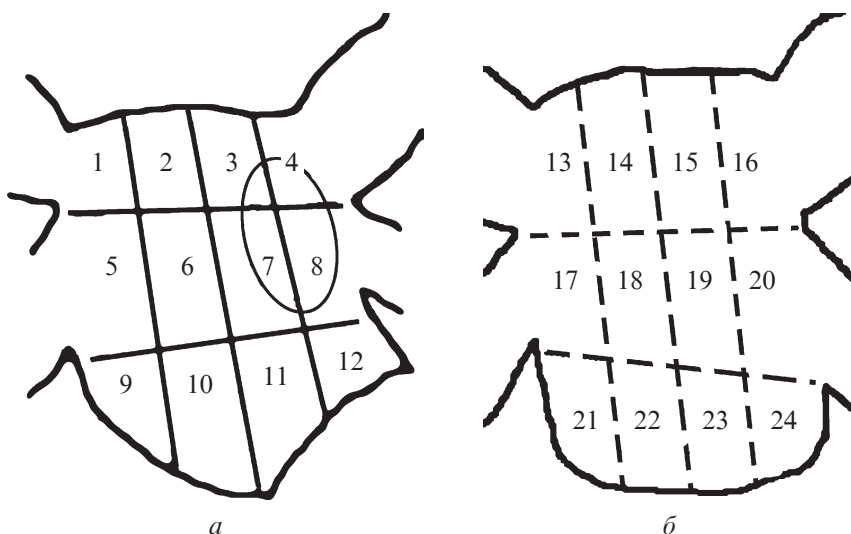


Рис. 5. Передняя (а) и задняя (б) поверхность левого предсердия

без нее отмечалось снижение амплитуды сигнала. Ширина комплекса в зоне с КФА не отличалась от зоны без КФА с Д-ППС —  $(65,9 \pm 9,2) - (63,8 \pm 12,6)$  мс ( $p < 0,05$ );  $(79,6 \pm 17,2) - (69,6 \pm 12,4)$  мс ( $p < 0,05$ ), однако во время К- и ОК-ППС ширина комплекса в зоне КФА была значительно шире, чем в зоне без КФА —  $(95,9 \pm 18,8) - (81,6 \pm 17,1)$  мс ( $p < 0,05$ );  $(103,5 \pm 86,4) - (86,4 \pm 21,0)$  мВ ( $p < 0,003$ ). Скорость проведения во время синусового ритма Д-, К- и ОК-ППС в зоне КФА была значительно медленнее, чем в зоне без КФА —  $(1,3 \pm 0,4) - (2,1 \pm 1,0)$  м/с ( $p = 0,001$ );  $(1,3 \pm 0,4) - (2,3 \pm 1,2)$  м/с ( $p = 0,005$ );  $(1,1 \pm 0,5) - (2,0 \pm 1,1)$  м/с ( $p = 0,002$ );  $(0,9 \pm 0,5) - (1,8 \pm 0,8)$  м/с соответственно ( $p < 0,001$ ).

### Выводы

Зоны КФА располагались в областях с высокоамплитудной активностью, медленным гетерогенным проведением и имели прямое отношение к преждевременной активации левого предсердия. Такое структурное изменение ткани не является единственным механизмом, лежащим в основе генеза КФА, однако негомогенность проведения, создаваемая в высокоамплитудных областях, может способствовать поддержанию фибрилляции предсердий.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Nademanee K. The role of complex fractionated atrial electrograms in atrial fibrillation ablation moving to the beat of a different drum / K. Nademanee, N. Oketani // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 53. – P. 790–791.
2. A randomized assessment of the incremental role of ablation of complex fractionated atrial electrograms after pulmonary vein isolation for long-lasting persistent atrial fibrillation / H. Oral, A. Chugh, K. Yoshida [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 53. – P. 782–789.
3. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias / M. Haissaguerre, M. Hocini, P. Sanders [et al.] // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2005. – Vol. 16. – P. 1138–1147.
4. Clinical outcomes of catheter substrate ablation for high-risk patients with atrial fibrillation / K. Nademanee, M. C. Schwab, E. M. Kosar [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51. – P. 843–849.

УДК 616.12-008.318-085.844-037-08

Ю. И. Карпенко, А. В. Горячий

#### РОЛЬ КОМПЛЕКСНОЙ ФРАКЦИОНИРОВАННОЙ АКТИВНОСТИ В ПОДДЕРЖАНИИ ДЛИТЕЛЬНО ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

В исследовании приняло участие 60 пациентов с длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий длительностью более одного года и резистентной к медикаментозной терапии. Средний возраст всей группы составил (61,0±9,2) года (28 женщин и 32 мужчины).

Зоны комплексной фракционированной активности (КФА) были зарегистрированы у всех пациентов: в области коллекторов левых легочных вен — у 82 %, правых легочных вен — у 79 %, коронарного синуса — у 96 %, ушка левого предсердия — 85 %.

Зоны КФА располагались в областях с высокоамплитудной активностью, медленным гетерогенным проведением и имели прямое отношение к преждевременной активации левого предсердия. Структурное изменение тканей не является единственным механизмом лежащим в основе генеза КФА, однако неомогенность проведения, создаваемая в высокоамплитудных областях, может также способствовать поддержке фибрилляции предсердий.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, комплексная фрагментированная активность, радиочастотная абляция.

UDC 616.12-008.318-085.844-037-08

Yu. I. Karpenko, A. V. Goriachy

#### ROLE OF INTEGRATED FRACTIONATED ACTIVITY IN SUPPORTING LONG-STANDING PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION

The study involved 60 patients with long standing persistent AF (LSPAF) for more than one year and resistant to medical therapy. The average age of the entire group was (61.0±9.2) years (28 women and 32 men).

Complex fragmented activity (CFA) zones were recorded in all patients: in the collectors of left pulmonary veins — 82%, right pulmonary veins — 79%, coronary sinus — 96%, left atrial appendage — 85%.

The CFA zones located in areas with high-amplitude activity, slow heterogeneous conduct and were directly related to premature activation of the left atrium. Structural change of such tissues is not the only mechanism underlying the genesis of the CFA, but non-homogeneity created in high-amplitude areas may also contribute to the maintenance of atrial fibrillation.

**Key words:** atrial fibrillation, complex fragmented activity, radio-frequency ablation.

УДК 618.36-06:616.155.194]-056.7-07-08

І. А. Анчева, канд. мед. наук,

М. Ю. Голубенко, д-р мед. наук, доц.

## СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ДИСФУНКЦІЙ ПЛАЦЕНТИ У ХВОРИХ НА ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНУ АНЕМІЮ

*Одеський національний медичний університет*

Одним із найбільш поширених ускладнень вагітності є дисфункція плаценти. За даними літератури, частота цього неспецифічного гестаційного ускладнення виявляється навіть у 3–4 % здорових жінок із неускладненим перебігом вагітності, а при невиношуванні вагітності реєструється у 47,6–77,3 % випадків [1; 2]. Досить часто дисфункція плаценти виникає на тлі анемічних станів різного генезу [1; 3]. Разом із тим дисфункція плаценти у 4–22 % випадків ініціює затримку внутрішньоутробного розвитку плода і в 20–60 % спостережень — одна з основних причин порушень фізичного та розумового розвитку дітей протягом перших років життя [1; 2; 4].

Патофізіологічною основою дисфункції плаценти є розлади гемодинаміки в системі «мати — плацента — плід» і порушення реологічних властивостей крові в матково-плацентарній зоні [1; 5; 6]. Установлено, що основні механізми патологічних зрушень при цьому зумовлені структурною перебудовою термінальних ворсин і клітинних мембран плаценти, надлишковим відкладенням фібрину в елементах котиледонів, змінами агрегаційних властивостей формених елементів крові й гіпоксичними станами, у тому числі спричиненими залізодефіцитною анемією (ЗДА) [1–6].

Сучасна концепція порушення матково-плацентарного кровотоку диктує необхідність

комплексного медикаментозного впливу на різні ланки патогенезу плацентарної недостатності [7; 8]. Однак значне розширення арсеналу медикаментозних засобів, що застосовуються для корекції порушень у системі гемостазу при ускладненому перебігу вагітності, особливості їх фармакокінетики та фармакодинаміки в системі «мати — плацента — плід» створюють реальну загрозу надмірного нагромадження ксенобіотиків та їх метаболітів у організмі плода, що може негативно позначитися на адаптації новонародженого в постнатальному періоді [2; 4; 7].

Додаткові складнощі при виборі оптимальної схеми терапії можуть бути пов'язані з на-

явністю анемічних станів і зумовленої ними гіпоксії. Деякі дослідники вважають оптимальним застосування лікарських засобів, що мають фармакологічні ефекти одночасного впливу на основні патогенетичні ланки недостатності функції плаценти, у тому числі на систему гемостазу материнського організму.

З цього погляду видаються цікавими дані про вплив актовегіну на гемодинаміку та гемостатичний потенціал крові при різних захворюваннях [9]. Основні фармакологічні ефекти препарату пов'язані з підвищенням обміну високоенергетичних фосфатів й активності ферментів окиснювального фосфорилування, збільшенням припливу іонів калію в клітину, прискоренням метаболізму продуктів анаеробного гліколізу [9].

Як свідчать результати досліджень, проведених іншими авторами, застосування актовегіну у складі комплексної терапії дисфункції плаценти у вагітних зі ЗДА є достатньо ефективним. Актовегін ("Nicomed Austria, GmbH", Австрія) — високоочищений гемодіалізат крові телят, який отримують методом ультрафільтрації, містить органічні низькомолекулярні сполуки (амінокислоти, олігопептиди, нуклеозиди), проміжні продукти вуглеводного і жирового метаболізму (олігосахариди і гліколіпіди), електроліти та мікроелементи [9]. В умовах внутрішньоклітинного дефіциту кисню, характерного для ЗДА, клітина підтримує власні енергетичні потреби за рахунок активації процесів анаеробного гліколізу [1; 9].

Вичерпання внутрішніх енергетичних ресурсів призводить до деструкції клітинних мембран, руйнування клітин і тканинного ацидозу. Актовегін чинить системний вплив на організм, збільшуючи кисневий енергообмін у клітинах, що перебувають у стані метаболічної недостатності [9]. Таким чином, є

доцільним вивчення клінічних ефектів актовегіну при комплексному лікуванні дисфункції плаценти у вагітних зі ЗДА.

**Метою** дослідження була оцінка клінічної ефективності застосування актовегіну при поєднанні ЗДА та дисфункції плаценти.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Дослідження виконане протягом 2012–2013 рр. на базі полового будинку № 2 (Одеса). Із 110 обстежених пацієнток 30 утворили групу з фізіологічним перебігом гестаційного процесу (контрольна група), а 80 жінок мали вагітність, ускладнену дисфункцією плаценти, що виникла на тлі ЗДА (основна група). Усі вагітні були обстежені у терміні 32–34 тиж. гестації відповідно до наказу МОЗ України № 782 від 29.12.2005 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».

Клінічний статус оцінювали за даними зовнішнього акушерського огляду, вагінального дослідження, зовнішньої гістерографії, кардіотокографії та ультразвукового сканування контрактильної активності матки [10] за допомогою апарата Toshiba Xaria SSA 660A (Японія). Верифікація дисфункції плаценти проводилася за допомогою ультразвукової фетометрії та доплерометрії кровотоку в матково-плацентарній і плодово-плацентарній зонах [10]. Аналіз кривих швидкостей кровотоку в маткових артеріях і артерії пуповини виконували за В. В. Мітковим (1996). При цьому ізольовані порушення матково-плацентарного кровообігу оцінювали як ІА ступінь дисфункції плаценти [11]. При зниженні тільки швидкості плодово-плацентарного кровотоку діагностували ІБ ступінь дисфункції плаценти, а при одночасному порушенні матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку зі збережен-

ням діастолічної частини кривої — ІІ ступінь. Реверсний діастолічний плодово-плацентарний кровотік зі збереженням матково-плацентарного кровообігу вважали дисфункцією плаценти ІІІ ступеня [11].

Визначення показників феритину та трансферину проводили імуноферментним методом з використанням комерційних тест-систем («Алкор-Біо», «Вектор-Бест», Росія). Рівень сироваткового заліза визначали колориметричним методом із бетафенантроліном із використанням реактивів фірми "Lachema" (Чехія).

Лікування пацієнток проводили відповідно до клінічних протоколів, затверджених наказами МОЗ України № 624 від 03.11.2008 р. та № 900 від 27.12.2006 р. [12; 13]. Основна група була рандомізовано розподілена на дві підгрупи чисельністю по 40 осіб кожна. У І підгрупі внутрішньовенне введення 200 мг актовегіну здійснювали в 400 мл 0,9 % фізіологічного розчину NaCl повільно краплинно протягом 1,5–2 год під контролем артеріального тиску і пульсу вагітної, а також кардіотокографії плода за загальноприйнятою методикою. У ІІ підгрупі актовегін не застосовували.

Корекція ферокінетики у вагітних зі ЗДА полягала у пероральному призначенні препаратів двовалентного заліза. Призначали сорбіфер або актиферин по 1 таблетці двічі на день за півгодини до їди. При виникненні побічних ефектів (нудота, неприємний присмак у роті) переходили на одноразовий прийом препарату. Лікування здійснювали під контролем рівня заліза в крові. При відновленні рівня заліза та рівня гемоглобіну продовжували лікування ще протягом 2 міс. для формування запасів заліза в депо.

Статистична обробка одержаних результатів проводилася за допомогою програмного забезпечення Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) [14].



## Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік обстежених вагітних становив (28,1±0,4) року, при цьому статистично значущі відмінності між основною та контрольною групами були відсутні ( $p>0,05$ ). Аналіз акушерського анамнезу та результатів попередніх вагітностей показав, що у обстежених нами жінок зі ЗДА часто траплялися передчасні пологи (17,5 % — в основній групі та 3,3 % — у контрольній), мимовільні аборти (25,0 та 13,3 % відповідно). Найчастіше перебіг попередніх вагітностей у обстежених ускладнював гестоз, на ознаки якого вказували 40,0 % в основній групі та 6,7 % — у контрольній.

Досить часто (27,5 %) в анамнезі вагітних, зарахованих до основної групи, виявлялися такі ускладнення, як аномалії пологової діяльності. На нашу думку, це пояснюється виснаженням енергетичних ресурсів, різними порушеннями метаболізму в міометрії у вагітних з анемією. Багатоплідна вагітність, оперативне розродження, післяпологові кровотечі, відзначені в анамнезі в обстежених нами жінок, сприяли в подальшому розвитку ЗДА.

Слід зазначити, що у 22,5 % випадків диспансерне спостереження в основній групі було неякісним: це стосувалося пізньої діагностики анемії, неповного обсягу профілактичних заходів. В основній групі 32 (40,0 %) вагітні вказали на тривалий перебіг анемії, який відзначали поза і під час попередніх вагітностей та пологів. Більшість (57,5 %) жінок зі ЗДА та дисфункцією плаценти в анамнезі на прегравідарному етапі не перебували на диспансерному обліку і не отримували систематичного лікування.

Вміст заліза сироватки крові у вагітних у середньому ста-

новив (11,4±0,4) мкмоль/л. У вагітних жінок, у яких на тлі ЗДА розвинулися прояви дисфункції плаценти, середній вміст феритину дорівнював (13,3±0,7) нг/мл, а трансферину — (2,1±0,02) мкг/мл. Наведені показники відповідають ЗДА легкого ступеня.

Прогресуюча гемічна гіпоксія з подальшим розвитком вторинних метаболічних розладів була характерною для всіх пацієнток зі ЗДА. Слід зазначити, що у вагітних із різним ступенем ЗДА може спостерігатися також циркуляторна гіпоксія, зумовлена дистрофічними змінами в міокарді, порушенням його скорочувальної здатності, розвитком гіпокінетичного типу кровообігу.

Результати порівняльної оцінки кривих швидкостей кровотоку в маткових артеріях і артерії пуповини до і після лікування актовегіном відображені на рис. 1.

Згідно з представленими даними, до лікування достовірних відмінностей частоти розподілу ступеня порушення гемодинаміки в маткових артеріях і артерії пуповини в аналізованих групах нами не отримано. Після курсу внутрішньовенного введення актовегіну плацентарна недостатність ІА ступеня реєструвалася лише у 2 (5,0 %) обстежених. Натомість при за-

стосуванні інших засобів впливу на реологічні властивості крові кількість вагітних із дисфункцією плаценти ІБ ступеня становила 3 (7,5 %) особи, а з менш вираженою дисфункцією (ІА) — 7 (17,5 %). Зазначені відмінності є статистично значущими ( $p<0,05$ ).

Описані зміни у регіональній гемодинаміці на тлі специфічної замісної терапії препаратами двовалентного заліза супроводжувалися нормалізацією показників вмісту феритину, трансферину та сироваткового заліза. Зокрема, концентрація феритину зросла з (12,2±1,2) до (16,1±1,1) нг/мл, що є порівнюваним зі значеннями, одержаними у контрольній групі — (15,9±1,4) нг/мл, а вміст трансферину — з (2,0±0,1) до (2,2±0,1) мкг/мл (у контролі — (2,4±0,2) мкг/мл). Вміст сироваткового заліза відповідно зріс із (11,3±0,0) до (15,2±0,4) мкг/мл (у контролі — (20,3±0,7) мкг/мл). Зазначені зміни були статистично значущими ( $p<0,05$ ).

Після проведеного лікування показники життєвих функцій за шкалою Апгар становили на 1-й хвилині у групах порівняння відповідно (7,2±0,1) та (7,7±0,3) бала ( $p>0,05$ ), а на 5-й хвилині — (7,7±0,2) та (8,0±0,3) бала ( $p>0,05$ ), що свідчить про ефективність застосованого терапевтичного підходу.



Рис. 1. Виразеність дисфункції плаценти при застосуванні актовегіну та при альтернативних засобах лікування



## Висновки

1. У вагітних із поєднанням дисфункції плаценти та ЗДА у 57,5 % випадків наявні дефекти диспансерного спостереження на прегравідарному етапі, а у 40,0 % випадків визначаються прояви анемії під час попередніх вагітностей і пологів.

2. Дисфункція плаценти виникає навіть на тлі ЗДА легкого ступеня (вміст заліза сироватки крові —  $(11,4 \pm 0,4)$  мкмоль/л, феритину —  $(13,3 \pm 0,7)$  нг/мл, трансферину —  $(2,10 \pm 0,02)$  мкг/мл).

3. Після курсу внутрішньовенного введення актовегіну суттєво зменшується інтенсивність гемодинамічних змін у системі «мати — плацента — плід».

4. Після проведеного комплексного лікування концентрація феритину зросла з  $(12,2 \pm 1,2)$  до  $(16,1 \pm 1,1)$  нг/мл, вміст трансферину — із  $(2,0 \pm 0,1)$  до  $(2,2 \pm 0,1)$  мкг/мл, вміст сироваткового заліза — з  $(11,3 \pm 0,0)$  до  $(15,2 \pm 0,4)$  мкг/мл.

5. Після проведеного лікування покращуються перинатальні показники, що свідчить про ефективність застосування актовегіну у складі комплексної терапії дисфункції плаценти, що виникла на тлі ЗДА.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Современные возможности медикаментозной коррекции нарушений*

маточно-плацентарного кровотока / Н. С. Луценко, И. А. Евтерев, В. Ю. Потенба [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 2, ч. 1 (62). – С. 130–133.

2. *Липатов И. С.* Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации / И. С. Липатов, Ю. В. Тезиков // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 52–59.

3. *Kalaivani K.* Prevalence and consequences of anemia in pregnancy / K. Kalaivani // Indian J. Med. Res. – 2009. – Vol. 130. – P. 627–633.

4. *Барина И. В.* Сравнительные аспекты патогенеза фетоплацентарной недостаточности с антенатальной гибелью плода и с рождением живого новорожденного / И. В. Барина, Ю. Б. Котов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 4. – С. 22–26.

5. *Иванова О. Ю.* Механизмы формирования гемодинамической системы мать — плацента — плод при физиологическом и осложненном течении беременности : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.01.01 / О. Ю. Иванова. – М., 2011. – 45 с.

6. *Placental vascular dysfunction, fetal and childhood growth, and cardiovascular development: The generation R study* / R. Gaillard, E. A. Steegers, H. Tiemeier [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol. 128 (20). – P. 2202–2210.

7. *A praeclampsia korelettana a ktelepcsos modell tukreben* / B. Alasztics, Z. Kukor, Z. Pánczél, S. Valent // Orv. Hetil. – 2012. – Vol. 153 (30). – S. 1167–1176.

8. *Haemorrhologiai változások es azok klinikai jelentosege praeclampsiaiban* / A. Fodor, A. Gyorffy, L. Orosz, T. Major // Orv. Hetil. – 2011. – Vol. 152 (6). – S. 205–211.

9. *Пересада О. А.* Клинико-диагностические и лечебные аспекты фетоплацентарной недостаточности / О. А. Пересада, Г. С. Котова, Т. С. Лукьянова // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа: международный научно-практический журнал. – 2012. – № 3. – С. 17–24.

10. *Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги* : Наказ МОЗ України № 782 від 29.12.2005 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>

11. *Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний* / под ред. В. П. Куликова. – М. : ООО Фирма «СТОПМ», 2007. – 512 с.

12. *Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 р. № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги»*, наказу МОЗ від 31.12.2004 р. № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» : наказ МОЗ України № 624 від 03.11.2008 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>

13. *Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Дистрес плода при вагітності та під час пологів»* : наказ МОЗ України № 900 від 27.12.2006 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>

14. *Боровиков В. П.* Statistica. Искусство анализа данных на компьютере / В. П. Боровиков. – СПб. : Питер, 2003. – 688 с.

УДК 618.36-06:616.155.194]-056.7-07-08

I. А. Анчева, М. Ю. Голубенко

## СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ДИСФУНКЦІЇ ПЛАЦЕНТИ У ХВОРИХ НА ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНУ АНЕМІЮ

Метою дослідження була оцінка клінічної ефективності застосування актовегіну при поєднанні залізодефіцитної анемії та дисфункції плаценти. Показано, що при комплексній терапії із включенням засобів корекції ферокінези та метаболічного статусу фетоплацентарного комплексу відбуваються позитивні зміни у матково-плацентарній і плодово-плацентарній гемодинаміці. Розглядається доцільність включення внутрішньовенного введення актовегіну до комплексного лікування дисфункції плаценти у вагітних із залізодефіцитною анемією.

**Ключові слова:** дисфункція плаценти, залізодефіцитна анемія, вагітність, лікування.

UDC 618.36-06:616.155.194]-056.7-07-08

I. A. Ancheva, M. Yu. Golubenko

## CURRENT APPROACHES TO THE TREATMENT OF PLACENTAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA

The aim of the study was to evaluate the clinical efficacy of actovegin in the syntropy of iron deficiency anemia and placental dysfunction. It is shown that in the treatment with the correction of ferrokinetic and metabolic status of the fetoplacental complex causes positive changes in the uteroplacental and fetal-placental hemodynamics. We consider the advisability of including intravenous actovegin to the comprehensive treatment of dysfunction of the placenta in pregnant women with iron deficiency anemia.

**Key words:** placental dysfunction, iron deficiency anemia, pregnancy, treatment.

## РОЛЬ АНГІОГЕННИХ ФАКТОРІВ РОСТУ У ВИНИКНЕННІ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ЗАТРИМЦІ РОЗВИТКУ ПЛОДА

*Одеський національний медичний університет*

### Вступ

Наукові досягнення в сучасному акушерстві та перинатології привели до необхідності розв'язання нових проблем, пов'язаних з гестаційним процесом і антенатальною охороною плода [1–7]. Серед них провідне значення належить плацентарній дисфункції (ПД), яка, будучи частим ускладненням вагітності (від 14 до 22 %), супроводжується гіпоксією, затримкою розвитку плода (ЗРП) і є однією з найчастіших причин перинатальної захворюваності (до 60 %) і смертності [1–4]. Численні дослідження, проведені в даному напрямі, а також успіхи сучасної неонатології дозволили звести до низьких показників перинатальні втрати при ЗРП. Проте при даній патології перинатальна захворюваність залишається стабільно високою [2–5]. У зв'язку з цим і сьогодні пошук нових методів ранньої діагностики ПД і ЗРП є одним із пріоритетних.

З появою вчення про фактори росту, які зумовлюють розвиток плаценти, намітився новий напрям у вивченні ПД і ЗРП [6–8]. Є підстави вважати його перспективним, оскільки фактори росту, будучи основними переносниками мітогенного сигналу клітин, здатні стимулювати або гальмувати ріст тканин, у тому числі залозистої і кровоносних судин [5; 8]. Зміна в продукції і функціонуванні факторів росту, що впливають на розвиток плаценти, призводить до морфологічних і функціональних розладів у плаценті з порушенням трофічної, ен-

докринної, метаболічної й антиоксидантної функцій плаценти та стану, росту і розвитку плода.

Вивчення змін у динаміці факторів росту в комплексі з іншими сучасними методами оцінки стану плода дозволить прогнозувати розвиток і ступінь тяжкості ПД і ЗРП. Отже, стає можливим своєчасно проводити профілактику та лікування цього ускладнення вагітності, а також визначати раціональну акушерську тактику. Усі перераховані заходи сприяють зниженню перинатальної захворюваності та смертності.

**Мета** дослідження — вивчити роль ангіогенних факторів росту у виникненні ПД і ЗРП.

### Матеріали та методи дослідження

Для вивчення клініко-діагностичного значення ангіогенних факторів росту при синдромі ЗРП проведений проспективний аналіз перебігу вагітності і результатів пологів у 150 жінок.

Усім пацієнткам упродовж другого і третього триместрів вагітності проводили ехографічне і доплерометричне дослідження гемодинаміки в судинах фетоплацентарної системи в терміни 16–22, 23–29, 30–36 і 37–40 тиж. вагітності, а також визначення рівнів фактора росту плаценти (ФРП), судинно-ендотеліального фактора росту (СЕФР) і його розчинного рецептора (СЕФР-Р1), інсуліноподібного фактора росту (ІФР І) у сироватці крові вагітних методом імуноферментного аналізу. У третьому триместрі, а також

у пологах для діагностики дистресу плода здійснювали кардіотокографічне дослідження.

Обстежених жінок було розподілено на дві групи: основну і контрольну. До основної групи увійшли 120 пацієнток з синдромом ЗРП, а також вагітні високого ризику розвитку ПД. Контрольну групу утворили 30 жінок, вагітність яких перебігала без ускладнень.

Середній вік пацієнток контрольної групи становив ( $23,50 \pm 4,30$ ) року з індивідуальними коливаннями від 19 до 35 років. У 19 (63,33 %) жінок дана вагітність була першою. Повторно-вагітними були 11 (36,67 %) пацієнток. Першороділь і повторнороділь було 22 (73,33 %) і 8 (26,67 %) відповідно. Усі жінки контрольної групи мали необтяжений соматичний і акушерсько-гінекологічний анамнез, а також нормальний менструальний цикл. Вагітність у даних пацієнток була одноплідною і перебігала без ускладнень протягом усього її терміну за даними клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження. У всіх жінок контрольної групи відбулися своєчасні пологи в головному передлежанні. Діти були зрілими і мали гестаційний вік від 38 до 41 тиж. Маса тіла при народженні — від 3050 до 4300 г (у середньому  $3675 \pm 367$  г), а зріст — від 50 до 54 см (у середньому  $52 \pm 2$  см). Оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар у всіх спостереженнях сягала 8 балів на першій хвилині і 9 — на п'ятій. Ранній неонатальний період перебігав без ускладнень.

Основна група була представлена 84 (70 %) першороділлями і 36 (30 %) повторнороділлями — жінками у віці від 18 до 42 років. Середній вік вагітних становив  $(29,45 \pm 5,42)$  року. Із них першовагітними були 66 (55 %) пацієнок, а повторновагітними — 54 (45 %).

Акушерський анамнез характеризувався наявністю штучних абортів у 21 (17,5 %) спостереженні, мимовільних викиднів на різних термінах — у 12 (10 %), вагітностей, що не розвиваються, у першому триместрі — у 3 (2,5 %), пологів, що запізнилися, — у 3 (2,5 %), оперативних пологів (кесарів розтин) — у 10 (12 %), прееклампсії тяжкого ступеня — у 4 (3,33 %), передчасного відшарування нормально розташованої плаценти — у 1 (0,83 %), антенатальної загибелі плода — у 2 (1,67 %) спостереженнях.

Плацентарна дисфункція, що розвинулася у пацієнок основної групи, класифікувалася так:

— компенсована — у 31 (25,83 %) спостереженні з синдромом ЗРП I ступеня асиметричної форми, ізольованим порушенням матково- або плодово-плацентарного кровотоку, нормальним типом кардіотокограм (8–10 балів);

— субкомпенсована — у 78 (65 %) спостереженнях із синдромом ЗРП II ступеня асиметричної та змішаної форми, поєднаним порушенням матково- і плодово-плацентарного кровотоку, підозрілим типом кардіотокограм (5–7 балів);

— декомпенсована — у 11 (9,17 %) спостереженнях, де виявлялися: синдром ЗРП III ступеня асиметричної, симетричної та змішаної форм; критичний стан плодово-плацентарного кровообігу у поєднанні з двосторонніми порушеннями кровотоку в маткових артеріях і централізацією плодового кровотоку; ознаки дистресу за даними кардіотокографії — патологічний тип кардіотокограм (нижче 5 балів).

Пологи через природні пологові шляхи відбулися у 70 (58,33 %) жінок основної групи. Шляхом операції кесаревого розтину розроджено 50 (41,67 %) вагітних основної групи, з них: 34 (28,33 %) — у екстремому порядку, 16 (13,33 %) — у плановому. Своєчасними пологами вагітність закінчилася у 89 (74,17 %) жінок. Достроково було розроджено 30 (25 %) пацієнок. Показаннями для дострокового розродження були декомпенсована ПД і прееклампсія важкого ступеня. В 1 (0,83 %) спостереженні вагітність закінчилася індукованим викиднем у терміні 25 тиж. вагітності внаслідок антенатальної загибелі плода на фоні ЗРП III ступеня, критичного стану плодового кровотоку.

Діти в основній групі мали масу тіла від 610 до 3800 г (у середньому —  $(2487 \pm 438)$  г) і зріст від 27 до 54 см (у середньому —  $(47,5 \pm 3,1)$  см). Як гіпотрофічні було розцінено неонатологами 58 (48,33 %) дітей. Оцінка за шкалою Апгар варіювала від 2 до 8 балів на першій хвилині і від 4 до 9 — на п'ятій. У ранньому неонатальному періоді виявлені такі ускладнення: гіпоксично-ішемічне ушкодження ЦНС — у 39 (32,5 %) дітей, яке проявлялося синдромом пригнічення або збудження ЦНС; синдром дихальних розладів — у 19 (15,84 %) дітей; синдром набрякнень; поліорганна недостатність. Штучна вентиляція легень була потрібна 19 дітям від 1 до 18 діб. На 7-му добу після народження померла 1 глибоко недоношена дитина. На другий етап виходжування було переведено 19 (15,84 %) дітей.

#### Результати дослідження та їх обговорення

З метою визначення ролі ангиогенних факторів росту в розвитку системи «мати — плацента — плід» при неускладненій вагітності і синдромі ЗРП вивчали динаміку ангиогенних факторів росту в сироватці крові вагітних. Згідно з отримани-

ми результатами, при неускладненій вагітності рівні ІФР і СЕФР у материнській крові зростають із збільшенням терміну гестації. З 30-го по 36-й тиж. спостерігалася їх найбільш інтенсивна продукція: рівень ІФР збільшився в 2,25 разу, а СЕФР — у 4,7 разу від початкових значень. Дана динаміка зумовлена становленням і посиленням розвитком плаценти, судинної системи матки в другому і третьому триместрах гестації, що дозволяє адекватно забезпечити ріст і розвиток плода. Ближче до терміну доношеної вагітності середній рівень ІФР дещо знижується (на 12 % від початкового), проте залишається вищим, ніж у другому триместрі; темпи зростання СЕФР також знизилися — його показники у 37–40 тиж. збільшилися лише на 21 %, що пояснюється, мабуть, зниженням ангиогенезу, росту плаценти і плода у ці терміни гестації.

Рівень ФРП при неускладненому перебігу гестаційного процесу характеризується швидким збільшенням концентрації до кінця другого триместру і плавним зниженням у третьому триместрі. У терміні 23–29 тиж. спостерігалася найбільш інтенсивне зростання його показників — на 75 % від початкового значення. Рівень СЕФР-Р1 протягом неускладненої вагітності залишався відносно стабільним, не зазнав різких коливань, що, на наш погляд, пояснюється його регуляторною функцією: зміна концентрації цього фактора, мабуть, відбувається у відповідь на патологічні процеси у фетоплацентарній системі.

Зниження рівня ІФР I типу у терміні 16–22 тиж. спостерігається при формуванні ЗРП: I ступеня — на 26,6 %, II ступеня — на 27,5 %, III ступеня — на 40,6 % (рис. 1). При розвитку ЗРП I ступеня динаміка ІФР у цілому схожа з фізіологічною вагітністю, що підтверджує збереження механізмів компенсації, але середній його



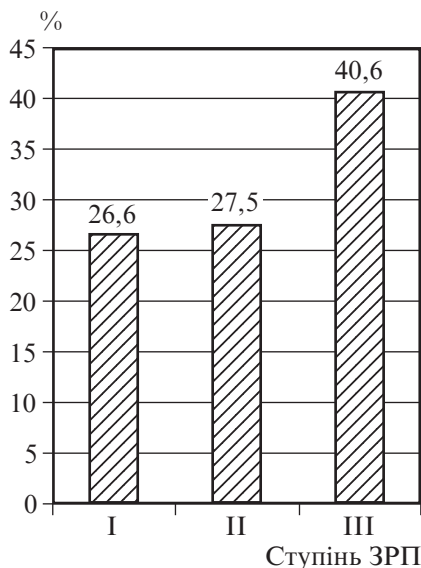


Рис. 1. Зниження рівня інсуліноподібного фактора росту I типу у терміні 16–22 тиж. при затримці росту плода

рівень усе ж на 16 % нижчий за норму. При розвитку ЗРП II ступеня показники ІФР на 27 % нижче нормативних. При розвитку ЗРП III ступеня спостерігаються виражені зміни продукції ІФР: його рівень з третього триместру гестації прогресивно знижується і стає на 55 % менше фізіологічного, а потім стабілізується на низьких значеннях.

Нами встановлена пряма кореляційна залежність між рівнем ІФР та розвитком різного ступеня ЗРП: при I ступені —  $r=+0,45$ , при II ступені —  $r=+0,47$ , при III ступені —  $r=+0,73$ .

Таким чином, ІФР має прогностичне значення відносно розвитку ЗРП тяжкого ступеня: якщо його показник сягає 150 нг/мл у 16–22 тиж. або при динамічному дослідженні відбувається прогресивне зниження його рівня, то це призводить до розвитку ЗРП тяжкого ступеня, що підтверджено ехографічним виявленням зниження показників фетометрії на 3–4 тиж. і більше, а також народженням гіпотрофічних дітей.

Дослідження СЕФР показало, що при ізольованому порушенні кровотоку в плодово- або матково-плацентарній лан-

ці його значення практично не відрізняються від фізіологічних показників. Це підтверджують збереження компенсаторних можливостей фетоплацентарної системи і відсутність гіпоксії. У вагітних із подальшим розвитком поєднаних порушень матково-плацентарного кровотоку реєструється значне підвищення рівня СЕФР: у 16–22 тиж. його середні значення на 90 % перевищують фізіологічні; з 23-го по 36-й тиж. — майже утричі. При розвитку критичного стану плодового кровотоку рівень СЕФР у другому триместрі у 3,5 рази перевищує нормативні показники.

Наші дослідження показали, що СЕФР у вагітних є раннім маркером ішемії плацентарної тканини та зростання ступеня тяжкості синдрому ЗРП, зумовленого гемодинамічними порушеннями в системі «мати — плацента — плід»: рівень цього фактора росту — 67 пг/мл у 16–22 тиж. і 121 пг/мл — у 23–29 тиж. — вказує на високий ризик розвитку декомпенсованої ПД, яка була виявлена при ехографії (відставання фетометричних показників на 3–4-му тижні і більше) і при доплерометрії (критичний стан плодово-плацентарного кровотоку, а також ознаки централізації плодового кровотоку).

Нами встановлена пряма кореляційна залежність між рівнем СЕФР і розвитком різного ступеня ЗРП: при I ступені —  $r=+0,57$ , при II ступені —  $r=+0,62$ , при III ступені —  $r=+0,79$ .

При дослідженні ФРП у вагітних із синдромом ЗРП спостерігається зниження його продукції впродовж усього періоду гестації. При ізольованому порушенні кровотоку в плодово- або матково-плацентарній ланці динаміка ФРП подібна до неускладненої вагітності, проте показники його на всіх термінах нижче фізіологічних на 24–43 %. При поєднаному порушенні кровотоку в артеріях пуповини і маткових артеріях спостерігається зни-

ження показників цього фактора росту — на 47–67 % нижче фізіологічних, відсутність його швидкого зростання і піка максимальних значень наприкінці другого та на початку третього триместрів. При подальшому розвитку критичного стану плода (ЗРП III ступеня, нульовий кровотік діастолі в артерії пуповини, ознаки централізації плодового кровотоку, дистрес за даними кардіотокографії) спостерігалось зниження рівня ФРП на 52–72 % протягом усього періоду гестації.

Основним регулювальником рівня ФРП є СЕФР-Р1 I типу, який зв'язує ФРП, що циркулює у сироватці крові. При дослідженні динаміки показників цього рецептора при ПД встановлено, що підвищення його рівня відповідає паралельному зниженню ФРП. У вагітних із подальшим розвитком критичного стану плода у 16–22 тиж. рівень рецептора СЕФР у 4 рази вищий порівняно з неускладненою вагітністю. У 23–29 тиж. середній рівень рецептора досягає максимальних значень і перевищує нормативні показники в 4,6 рази.

Нами встановлена пряма кореляційна залежність між рівнем ФРП та розвитком різного ступеня ЗРП: при I ступені —  $r=+0,51$ , при II ступені —  $r=+0,57$ , при III ступені —  $r=+0,76$ .

Таким чином, низькі показники ФРП ( $\leq 128$  пг/мл) і високі показники його рецептора ( $\geq 9,5$  нг/мл) вказують на високий ризик розвитку декомпенсованої ПД, що клінічно виявлялося ЗРП II–III ступенів, порушенням кровотоку II–III ступенів у фетоплацентарних судинах, дистресом плода за даними кардіотокографії.

Нами вивчено динаміку СЕФР у вагітних із ЗРП при дистресі різного ступеня тяжкості і при критичному стані плода. Установлено, що при зростанні гіпоксії відбувається підвищення концентрації СЕФР майже утричі (у 2,8 разу). Проте при



критичному стані плода і вираженій гіпоксії відмічається зниження його показників удвічі, що вказує на виснаження компенсаторних можливостей фетоплацентарної системи: при доплерометричному дослідженні спостерігалися нульовий або негативний кровотік в артерії пуповини, централізація плодового кровотоку в середній мозковій артерії, а також тяжка гіпоксія за даними кардіотокографії. При визначенні ФРП його показники знижуються у міру прогресування гіпоксії, а при критичному стані плода зареєстровані мінімальні значення цього фактора росту.

При аналізі перинатальних результатів виявлено, що при виражених порушеннях продукції і функціонування факторів росту розвиваються тяжкі форми ЗРП і спостерігається погіршення перинатальних показників. Так, на 1,5–2 бали нижче оцінка за шкалою Апгар; у 10 і більше разів частіше трапляються гіпоксично-ішемічне ушкодження ЦНС, внутрішньоутробна гіпотрофія, необхідність проведення реанімаційних заходів.

### Висновки

Результати проведених досліджень свідчать, що визначення показників рівня факторів росту в комплексі з фетометрією, доплерівськими дослідженнями кровотоку, кардіотокографією дозволяє прогнозувати розвиток і оцінювати ступінь тяжкості синдрому ЗРП.

При формуванні цього синдрому спостерігаються зниження продукції ІФР І типу і ФРП, різке підвищення рівнів СЕФР і СЕФР-Р1 І типу. При неускладненій вагітності рівні ІФР і СЕФР у материнській крові зростають зі збільшенням терміну гестації в 2,3–4,7 разу. Фактор росту плаценти характеризується швидким зростанням концентрації до кінця другого триместру (на 75 % від початкового значення) і плавним зниженням у третьому триместрі.

Зниження рівня ІФР І типу у терміні 16–22 тиж. спостерігається при формуванні ЗРП: І ступеня — на 26,6 %, ІІ ступеня — на 27,5 %, ІІІ ступеня — на 40,6 %. При розвитку ЗРП ІІІ ступеня рівень цього фактора росту з третього триместра вагітності прогресивно знижується — на 55,1 % нижче фізіологічного. Зниження ІФР І типу є прогностичним показником ЗРП тяжкого ступеня.

Дослідження СЕФР показало, що при субкомпенсованій ПД спостерігається підвищення його рівня утричі порівняно з нормою. При критичному стані плода рівень СЕФР у 3,5 рази перевищує нормативні показники. Таким чином, СЕФР є раннім маркером стану гіпоксії плода: його рівень ( $\geq 67,12$  пг/мл у 16–22 тиж. і  $121$  пг/мл у 23–29 тиж.) вказує на високий ризик розвитку декомпенсованої ПД.

Низькі показники ФРП ( $\leq 133,67$  пг/мл у 16–22 тиж. та  $177,4$  пг/мл в 23–29 тиж.) вказують на розвиток суб- і декомпенсованої плацентарної дисфункції. У вагітних із субкомпенсованою ПД спостерігається зниження показників ФРП на 47,16–67,81 %. При критичному стані плода з вираженою гіпотрофією і гіпоксією рівень ФРП знижений на 52,57–72,84 % протягом гестації.

У вагітних з подальшим розвитком критичного стану плода з 16–22-го тижня спостерігається підвищення у 4 рази рівня СЕФР-Р1 І типу. У 23–29 тиж. середній рівень рецептора досягає максимальних значень і перевищує нормативні показники у 4,6 разу. Значення рецептора  $9,48$  нг/мл у 16–22 тиж. та  $11,15$  нг/мл у 23–29 тиж. вказують на розвиток декомпенсованої ПД. Отримані результати необхідно використовувати з метою прогнозування ПД і ЗРП у жінок груп високого ризику.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Абрамченко В. В. Клиническая перинатология / В. В. Абрамченко,

Н. П. Шабалов. – Петрозаводск, 2005. – 424 с.

2. Глубоховец Б. И. Компенсаторные, приспособительные и патологические реакции плода при хронической фетоплацентарной недостаточности / Б. И. Глубоховец, Ю. В. Рец // Архив патологии. – 2008. – Т. 70, № 2. – С. 59–62.

3. Карсаева В. В. Материнско-плодовые корреляции гемодинамики при фетоплацентарной недостаточности / В. В. Карсаева, Ю. В. Рец // Сибирский медицинский журнал. – Томск, 2011. – Т. 19, № 5. – С. 114–115.

4. Лечиева Э. У. Иммунохимические критерии раннего прогнозирования постнатальной адаптации / Э. У. Лечиева, С. П. Синчихин // Журнал практического акушера-гинеколога. – 2008. – № 1/2. – С. 15–18.

5. Стрижаков А. Н. Роль ангиогенных факторов роста в прогнозировании плацентарной недостаточности / А. Н. Стрижаков, Н. Е. Кушлинский, Е. В. Тимохина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – № 4. – С. 5–11.

6. Hill J. A. Recurrent pregnancy loosing / J. A. Hill // Kistner's Gynecology women's Health. – 7th ed. – Mosby, 2010. – P. 45–78.

7. Lockwood C. J. Markers of risk for preterm delivery / C. J. Lockwood, E. Kuczynski // J. Perinat. Med. – 2010. – Vol. 27, N 1. – P. 5–20.

8. Moore M. L. Biochemical markers for preterm labor and birth: what is their role in the care of pregnant women? / M. L. Moore // Am. J. Matern. Child. Nurs. – 2010. – Vol. 24, N 2. – P. 80–86.

---

УДК 618.36-008.6:618.33-007.12]-005-02:616.1

В. В. Артьоменко

**РОЛЬ АНГІОГЕННИХ ФАКТОРІВ РОСТУ У ВИНИКНЕННІ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ЗАТРИМЦІ РОЗВИТКУ ПЛОДА**

Результати проведених досліджень свідчать, що визначення показників рівня факторів росту в комплексі з фетометрією, доплерівськими дослідженнями кровотоку, кардіотокографією дозволяє прогнозувати розвиток й оцінювати ступінь тяжкості синдрому ЗРП. При формуванні синдрому ЗРП спостерігаються зниження продукції інсуліноподібного фактора росту І типу і фактора росту плаценти, різке підвищення рівня судинно-ендотеліального фактора росту і його рецептора. При критичному стані плода з вираженою гіпотрофією і гіпоксією рівень фактора росту плаценти знижений на 52,57–72,84 % протягом гестації. У вагітних із подальшим розвитком критичного стану плода з 16–22-го тижня спостерігається підвищення в 4 рази рівня розчинного рецептора судинно-ендотеліального фактора росту І типу. Отримані результати необхідно використовувати з метою прогнозування плацентарної дисфункції та ЗРП у жінок груп високого ризику.

**Ключові слова:** плацентарна дисфункція, затримка розвитку плода, ангіогенні фактори росту.

---

UDC 618.36-008.6:618.33-007.12]-005-02:616.1

V. V. Artyomenko

**THE ROLE OF ANGIOGENIC GROWTH FACTORS IN PLACENTAL DYSFUNCTION AND FETAL GROWTH RETARDATION**

The results of the performed studies showed that growth factors levels indicators determination combined with fetometry, Doppler ultrasound monitoring of blood flow, cardiotocography allows to predict the development and to assess the severity of fetal growth retardation. During fetal growth retardation formation a decrease in the production of type I insulin-like growth factor and placental growth factor, a sharp increase in vascular endothelial growth factor and its receptor are observed. At critical condition with severe fetal malnutrition and hypoxia the level of placental growth factor decreases by 52.57–72.84% over the course of gestation. The pregnant women with critical state of the fetus subsequent development have from 16–22 weeks 4 times increase of the soluble receptor of type I vascular endothelial growth factor level. The obtained results are to be used in order to predict the placental dysfunction and fetal growth retardation in women with high risk pregnancy.

**Key words:** placental dysfunction, fetal growth retardation, angiogenic growth factors.

---

УДК 616.083-089

Н. Р. Баязитов, *д-р мед. наук, проф.*,  
Д. Н. Баязитов,  
А. Б. Бузиновский,  
А. В. Ляшенко

## ТЕХНОЛОГИЯ NANOKNIFE В ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

*Одесский национальный медицинский университет*

### **Общие сведения. NanoKnife в хирургической практике**

В 2009 г. медицинской обществу был представлен новый операционный метод — необратимая электропорация, или NanoKnife (NanoKnife® System, AngioDynamics, Latham, NY, США). В основе работы NanoKnife лежит избирательное разрушение клеток с помощью воздействия сильных локализованных электрических полей [9; 28; 29].

NanoKnife в том виде, в котором был разрешен 24 октября 2011 г. к применению FDA для удаления опухолей мягких тканей [38], представляет собой низкоэнергетический (нетепловой) метод воздействия импульсами постоянного тока. Электрические поля в несколько тысяч вольт воздействуют на клеточные мембраны, образуя в них поры, что приводит к апоптозной гибели клеток. При этом нет иных показаний к его применению [4].

Метод допущен к применению в клинической практике, но является инновационным, так как используются новейшие достижения в области применения абляций в лечении рака.

Поэтому в мире найдется не так много клиник, где применяется эта инновационная методика. В Германии подобное лечение проводится в клиниках во Франкфурте-на-Майне, Бонне, Мюнхене. На данный момент наиболее часто NanoKnife используется в урологических центрах для лечения заболеваний простаты. В США основным пользователем данной технологии являются медицинские баптистские центры, представляющие сегодня наиболее совершенный в технологическом отношении сегмент здравоохранения в стране (175 центров).

Основным достоинством этого нового метода является тот факт, что воздействие оказывается только на патологический клеточный материал, неклеточные составляющие мягких тканей не повреждаются. Таким образом, матрица тканей, которая состоит из волокон коллагена и эластина, протеогликанов и т. д., сохраняется. Полностью самовосстанавливаются кровеносные и лимфатические сосуды, уретра, состоящие не только из клеточной структуры, но и матрицы тканей: на месте разрушенных злокачественных клеток внутри матрицы образуются новые здоровые клетки.

Процедура необратимой электропорации предстательной железы проводится под общим наркозом и занимает от 30 мин до нескольких часов в зависимости от диагноза и тяжести заболевания. Во время операции в предстательную железу вводятся электроды и осуществляется воздействие электрических полей на патологические клетки под визуализационным ультразвуковым контролем. Если позволяет самочувствие, после операции при раке простаты можно находиться дома и проходить амбулаторное наблюдение. Однако для безопасности рекомендуется остаться на несколько дней в стационаре. Процесс восстановления длится в общей сложности около 14 дней.

На данный момент нет статистических наблюдений относительно долгосрочного эффекта, поздних осложнений и процента рецидивов. Однако у большинства пациентов, которые прошли лечение опухолевых заболеваний простаты NanoKnife, не наблюдается импотенции или недержания мочи. Среди возможных осложнений — повреждения окружающих тканей, вызванные введе-

нием электродов и катетера, нарушение оттока мочи. Во время проведения вмешательства требуется тщательный кардиологический контроль: воздействие электрических полей может привести к нежелательным нарушениям проведения возбуждения к сердцу.

Сегодня показания для лечения NanoKnife полностью не изучены, поэтому этот операционный метод может выступать альтернативой для тех пациентов, которым по тем или иным причинам традиционные методы лечения не подходят.

На данный момент рекомендуется экспериментальная терапия NanoKnife при следующих показаниях [18]:

— ограниченные капсулой простаты опухоли мягких тканей небольшого размера (до 4 см в диаметре);

— рецидив рака простаты после простатэктомии, лучевой терапии или высокоэнергетического сфокусированного ультразвукового воздействия;

— опухоль, проросшая в семенные пузырьки и тазовое дно.

### **Биофизические основы применения NanoKnife**

Способность формировать поры, заполненные водным раствором ионов, при воздействии на мембрану клетки электрического поля высокой напряженности известна давно [8; 13; 27; 33–36]. Данный феномен впервые был описан на мембране билипидных мембран планарий [12] и в последующем был обозначен как электропермеабилитация, или электропорация [37]. Данный феномен сегодня приобрел широкое применение, так как позволяет получить эффект трансмембранного проникновения небольших по размеру молекул [32]. Электропорация представляет

собой рутинную технологию в молекулярной биологии, а также является биотехнологией, которая в последнее время нашла широкое применение в медицинской практике [3; 14].

Электропорация ранее использовалась для следующих целей:

а) введения плазмид с ДНК в живую клетку;

б) формирования гетерокариотических клеток, гибридов, гибридных эмбрионов и др.;

в) встраивания белков в структуры мембраны клетки;

г) улучшения проникновения лекарственных веществ в клетку и эффективности химиотерапии опухолей;

д) создания модельных клеточных систем путем слияния клеток человека и животного;

е) активирования мембранных транспортных протеинов и энзимов;

ж) изменения экспрессии генов в живых клетках.

Электропорация мембраны — формирование временных водных пространств (водных «дырок») в мембране клетки наблюдается, когда трансмембранный потенциал клетки достигает нескольких сотен милливольт [7; 40]. При этом порог развития электропорации зависит от состава бислоя мембраны клетки. Причем данный состав может быть модифицирован путем включения амфифильных поверхностно-активных соединений. Так, например, включение полакосмера, представляющего собой трехблочную анионную кополимерную структуру, увеличивает порог электропорации и облегчает развитие эффекта закрытия образующихся водных отверстий, что в итоге уменьшает выраженность травмы, наносимой электротоком [31]. В противоположность этому,

включение в структуру мембраны клетки полиоксиэтилена снижает порог формирования электропорации. Данный эффект может иметь важное практическое значение в качестве биотехнологии трансдермального введения лекарственных веществ и уменьшения термической травмы поверхности кожи при применении токов высокой интенсивности [21]. Свойства липидной мембраны, ее структурные особенности могут оказывать существенное влияние на порог электропорации. Так, в то время как наличие в структуре мембраны значительных количеств молекул холестерина увеличивает порог электропорации [25], включение липофосфатидилохолина обеспечивает противоположный эффект увеличения числа формируемых водных каналов в мембране [27]. Протеиновые молекулы мембраны также могут оказывать влияние на ее стабильность при воздействии на мембрану экстремальных электрических полей. Так, в отношении грамицидина установлена его способность увеличивать закрытие водных каналов после их формирования [33].

Однако следует подчеркнуть, что и сегодня механизмы развития эффекта электропорации плохо изучены. Молекулярное моделирование динамических процессов электропроводимости веществ через клеточную мембрану показали, что при наномиллисекундном воздействии электрического поля напряжением 0,5 В/нм и выше отмечается формирование пор в бислое также в наносекундном диапазоне [7; 24]. При более детальном исследовании было обнаружено, что размер формируемых пор составляет около 10 нм [35]. Следует



напомнить, что диаметр ионных натриевых каналов не превышает полнанометра, а калиевых — одного нанометра.

Моделирование процесса формирования пор показало, что электропорация развивается в две фазы. В течение первой фазы молекулы воды перестраиваются в единую продолговатую иглоподобную структуру, которая прокалывает гидрофобные образования клеточной мембраны. В этом случае происходит пенетрация воды внутрь клетки. Причем данный эффект реализуется в участках дефектных по структуре головок липидных мономеров мембраны. После пенетрации структуры молекулы воды становятся более длинными и проникают через созданные поры внутрь клетки. Подобные поры стабилизируются липидными группами головок мономеров, которые перемещаются с поверхности мембран в середину бислоя липидов. Такая последовательность событий свидетельствует в пользу того, что формирование продолговатых структур воды как прекурсора электропорации обеспечивается локальными градиентами электрического поля и взаимодействием липидных структур и воды [7; 24].

По данным исследований [35], формирование пор не зависит от природы липидных компонентов головок мономеров. Так, согласно данным молекулярного моделирования авторов, формирование пор происходит даже в случае отсутствия поляризованных головок липидных мономеров, но при наличии некоего октанового числа слоев липидных мономеров, находящихся между слоями воды. Эти представления находятся в соответствии с экспериментальными данными, полу-

ченными на мембранах планарий, которые содержали фосфатидилхолин и фосфатидилсериновые липиды [10]. Результаты экспериментов показывают, что кинетика формирования разрыва мембраны, наблюдаемая при изменении ее заряда, не зависит от величины заряда, которую несут головки липидных мономеров. В обоих исследованиях также было установлено, что процесс электропорации не зависит от ионного окружения раствора, прилегающего к поверхности мембраны.

При размещении мембраны в электрическом поле реориентация молекул растворителя (воды), происходящая возле поверхности липидного бислоя, осуществляется в течение пикосекунд [7; 24]. Это, в свою очередь, приводит к реориентации диполей головок липидных мономеров, что, по-видимому, представляет собой ключевой момент в развитии порации мембраны и полной ее реструктуризации. При этом предположительно происходит транслокация некоторого числа липидных головок внутрь гидрофобной мембраны. Подобный механизм описан путем компьютерного моделирования данного процесса [35]. На разработанной модели авторы показали, что выключение действия электрического поля уже в течение нескольких наносекунд приводит к полному восстановлению структуры мембраны, т. е. к закрытию пор. Однако следует подчеркнуть, что в этом исследовании не учитывали появления ионов в просвете сформированной поры как фактора, который может уменьшить скорость восстановления целостности мембраны и приводить к значительному увеличению времени релаксации. Так, с уче-

том данного фактора период существования пор оценивается в диапазоне от 100 мс [39] до 100 с [20]. Результаты этих авторов в обоих случаях интерпретируют как эффект памяти, который состоит в том, что после прекращения действия электрического поля поры трансформируются в нанопроводящие метастабильные структуры с продолжительным периодом релаксации. Однако для окончательного вывода по данному вопросу необходимы исследования с изучением значения ионного состава раствора, окружающего поры, а также размера сформированной поры.

Анализ поверхностного натяжения мембраны при ее помещении в электрическое поле показывает, как происходит разрыв мембраны, то есть в развитии эффекта порации важным является поверхностное натяжение мембраны клетки [10]. В зависимости от липидного состава мембраны ее целостность можно нарушить, прикладывая горизонтальное (параллельное поверхности мембраны) усилие величиной от 1 до 25 мН/м [6; 26]. С другой стороны, в последнее время было высказано мнение, что электрическое поле вызывает «боковое» растяжение мембраны, прямо обеспечивающее ее механический разрыв [23]. Компьютерное моделирование бокового растяжения мембраны, на которую перпендикулярно действует электрическое поле, показало, что в этой ситуации при характеристиках поля 0,5 и 1,0 В/нм величина горизонтально направленного усилия разрыва мембраны составила 1 и 2 нН/м, что вполне соответствует условиям возникновения пор в мембране.

Таким образом, одним из важнейших вопросов, которые

сегодня могут быть обозначены в качестве ключевых, определяющих эффективность электропорации при уничтожении опухолевых клеток, является вопрос обратимости процесса порации мембраны. Данный вопрос принципиальный, так как технология NanoKnife позиционируется как метод «необратимой электропорации» [28; 29].

### **Результаты применения NanoKnife в эксперименте и клинической практике**

В настоящее время проводятся как экспериментальные, так и клинические исследования эффективности применения NanoKnife. Так, в работе [16] на модель гепатоцеллюлярной карциномы печени у 30 крыс Sprague-Dawley воздействовали импульсами постоянного тока (всего восемь импульсов по 100 мс каждый при напряжении электрического поля 2500 В). В группах контроля и опытной через 15 сут. с момента воздействия осуществляли магнитно-ядерную томографию. В опытной группе наблюдалось уменьшение объема опухоли — на треть и вдвое в сравнении с исходными показателями, в то время как в контрольной — объем опухоли увеличивался на треть. В указанные сроки (7–15 сут. после воздействия) у 9 из 10 крыс после применения технологии NanoKnife отмечался выраженный некроз опухоли и ее регресс [16].

Также импульсами постоянного тока высокого напряжения воздействовали на ткань легких 9 интактных свиней [11]. Всего было 15 транскутанеальных воздействий (6 биполярных и 3 — с применением 3–4 монополярных электродов) в условиях общей анестезии, при контроле синхронизации воздействия импульсами

и сердечной деятельности. На КТ к этому периоду определялись фокальные образования диаметром 1,1–2,2 см. Гистологический контроль, проведенный через 2 и 4 нед. с момента воздействия, показал наличие фокального фиброза и воспалительного инфильтрата, при этом данные изменения наблюдались до 2 нед. с момента воздействия. Авторы сделали вывод о том, что применяемое воздействие не оказывает повреждающего действия на бронхиолы и кровеносные сосуды.

В исследовании, проведенном на 11 йоркширских свиньях, изучали эффекты необратимой электропорации, выполненной перкутанно с помощью двух электродов, на ткань печени. Авторы провели КТ, а также морфологические исследования в различные сроки с момента воздействия (до 8 нед.). Было установлено отсутствие повреждения рядом расположенных сосудов печени, тромбообразования, сужения сосудов в отдаленном периоде [21; 22].

Подобные исследования были проведены при использовании необратимой электропорации (NanoKnife) у пациентов с опухолями печени. Так, корейские хирурги применили данную технологию у 65 пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой с трансюгулярным внутрипеченочным портосистемным шунтом [16; 19]. Авторы отметили эффективность данной технологии при периваскулярных формах опухолевого роста.

В ходе клинической апробации NanoKnife применяли импульсы постоянного тока (20–50 А, 500–3000 В) при лечении метастатических опухолей и первичных опухолей печени,

почек, легких [5]. При этом введение игл контролировали с помощью КТ или ультразвуковой визуализации под общей анестезией. В исследование был включен 21 пациент. Полученные результаты показали, что воздействие импульсным током сопровождалось генерализованными судорожными сокращениями мышц, что потребовало применения блокаторов нервно-мышечных синапсов. У 2 пациентов отмечалось развитие невропатии, у большей части — преходящей тахикардии. У 3 пациентов наблюдалось развитие пневмоторакса в результате введения игл. Авторы пришли к выводу, что при всех видах локализации леченых опухолей необходимо применять общую анестезию, а для предотвращения нарушений ритма сердца — синхронизацию импульсов и фаз сердечного цикла. Важным моментом являются максимальные локализации игл для предотвращения повреждения нервных сплетений, в частности плечевого сплетения.

У 6 пациентов, которым удаление карциномы почки проводили с применением технологии NanoKnife, необратимую электропорацию осуществляли под общей анестезией, сразу после хирургической резекции и в условиях синхронизации с ЭКГ [16]. Исследования биохимических показателей крови, а также ЭКГ показали отсутствие неблагоприятных последствий применения NanoKnife. Только у одного пациента была отмечена суправентрикулярная экстрасистолия. Неблагоприятные изменения при гистологических исследованиях удаленных тканей не были отмечены. По мнению авторов, NanoKnife представляет собой весьма приемлемую технологию лечения опухолей, которая в принципе

может быть более перспективной в сравнении с термическими абляционными методами.

В одноцентровом проспективном нерандомизированном исследовании изучали безопасность применения NanoKnife при лечении опухолей у 38 пациентов [15]. Все вмешательства проводили под общей анестезией. У пациентов были опухоли печени, почек или легких в поздней стадии развития (всего 69 различных опухолевых поражений), которые были резистентны к традиционной химиотерапии. Клинические исследования, биохимические данные и КТ были проведены до начала лечения, сразу по его завершении и через 1 и 3 мес. с момента его прекращения. Авторы сообщают об отсутствии смертности в течение 30 сут. после прекращения лечения, отмечают наличие проходящей аритмии у 4 пациентов, для 30 пациентов позже применили синхронизацию ЭКГ и воздействий импульсным током. Однако у 2 пациентов наблюдалась суправентрикулярная и мерцательная аритмия. У одного пациента произошло поражение надпочечника с развитием тяжелой артериальной гипертензии.

Нет свидетельств наличия повреждений окружающих опухоль тканей в результате электропорации. У 2 пациентов отмечалась проходящая невропатия как результат раздражения плечевого нервного сплетения, у 3 пациентов — коагулятивный некроз в зоне воздействия импульсами тока. При этом авторы указывают на то, что, по данным КТ, абляция опухоли в результате применения NanoKnife наблюдалась у 46 (66 %) из 69 новообразований, и в большинстве случаев слабо выраженный аблятивный

эффект или его отсутствие отмечались при опухолевых поражениях почек и легких. Авторы пришли к выводу, что применение технологии NanoKnife безопасно в условиях контроля синхронизации импульсных воздействий и фаз сердечного цикла. Актуальным является проведение сравнительных исследований эффективности данной технологии с другими методами абляции опухолей.

В работе [2], выполняемой с 1 января по 2 ноября 2011 г., проведено лечение 28 пациентов, у которых воздействия были направлены в общей сложности на 65 зон опухолевого роста. При этом у 22 пациентов воздействия были интраоперационными, а у 6 — транскутанеальными. Средний размер опухоли составил 1 см (с колебаниями от 0,5 до 5,0 см). Кроме того, 25 опухолей размером менее 1 см вовлекали большую печеночную вену и 16 (также менее 1 см) — портальную вену. Осложнения после воздействия (аритмия сердца) отмечены у одного пациента и еще у одного — тромбоз портальной вены. В целом послеоперационные осложнения зарегистрированы у 3 % пациентов, отсутствовала связанная с вмешательством летальность больных. Через полгода улучшения не было у 1 (1,9 %) пациента, у 3 (5,7 %) отмечался локальный рецидив опухолевого роста.

Таким образом, авторы указывают на то, что необратимая электропорация обеспечивает хороший эффект и является безопасной при периваскулярных формах опухолевого роста, хотя требуется анализ эффективности при более продолжительном наблюдении пациентов.

В исследовании необратимую электропорацию провели

44 пациентам (всего осуществлено 48 процедур), страдающих гепатоцеллюлярным раком (14 пациентов), колоректальными метастатическими поражениями печени (20 пациентов) и 10 пациентов — с другими формами метастатического рака [30]. Результаты раннего периода наблюдения показали положительный эффект у всех больных. У 5 пациентов в течение первого месяца отмечались осложнения, которые удалось полностью устранить. Кумулятивные показатели восстановления нормальной структуры тканей в зоне абляции, определяемые по методике Каплана — Мейера, через полгода и год составили соответственно 94,6 и 59,5 %. Авторы отметили большую частоту восстановления роста опухолей диаметром более 4 см.

В работе [18] изучалось воздействие необратимой электропорации на локальные формы злокачественных новообразований поджелудочной железы. Авторы проводили данные исследования с декабря 2009 г. по март 2011 г. и определяли в течение 90 сут. после вмешательства состояние пациентов. Наблюдалось 27 пациентов (13 женщин и 14 мужчин), средний возраст 61 год (от 45 до 80 лет). У 8 пациентов, кроме воздействия электропорацией, также выполнялись резекционные вмешательства, в то время как у 19 — проводилась только необратимая электропорация. В течение 90 сут. умер один пациент, уровень амилазы и липазы крови, который увеличивался через 48 ч с момента воздействия, возвращался к норме через 72 ч. Ни у одного пациента не было признаков панкреатита или формирования фистул. К окончанию наблюдения успешная абляция опухоли зарегистриро-

вана у всех без исключения пациентов. Авторы пришли к выводу о безопасности и перспективности применения данной технологии у пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы.

Таким образом, в настоящее время доказана принципиальная эффективность и безопасность метода при лечении паренхиматозных органов, таких как печень, почки, легкие, поджелудочная железа, предстательная железа [15–18; 28; 29].

Первый опыт использования NanoKnife представлен авторами [1], которые применяли электропорацию метастазов печени системой NanoKnife под интраоперационным ультразвуковым наведением для лечения метастатического поражения печени при колоректальном раке у 48-летней пациентки. Использовались четыре монополярных электрода, расположенных на расстоянии 2 см друг от друга, активная часть электродов находилась на глубине 2 см в пределах паренхимы печени. Время воздействия — не менее 9 мин на каждый очаг (до 3 см в диаметре). От абляции мелких метастатических очагов было решено воздержаться. Важной отличительной чертой методики является то, что при заданных параметрах опухоли режим влияния определяется автоматически с учетом количества электродов.

Через 10 нед. после вмешательства при контрольном обследовании была выполнена чрескожная биопсия участков, подвергавшихся воздействию, под УЗ-контролем. При окраске гематоксилином и эозином выявлены деформированные клеточные элементы метастаза среди некротических масс. Фрагменты структурированной опухолевой ткани, клетки, ее

составляющие, частично сохраняли межклеточные контакты, хотя в их цитоплазме определяются начальные элементы цитолиза. В их непосредственной близости фиксировались фрагменты разрастания соединительной ткани с выраженным интерстициальным отеком, разволокнением составляющих ее коллагеновых и эластических волокон с умеренно выраженной дезорганизацией основного вещества. Также наблюдались фрагменты дезинтегрированной ткани опухолевого узла. Большинство клеток имели структуру «клеток-теней» с плохо определяемыми границами ядерных и цитоплазматических мембран. Среди клеток с явлениями выраженной белковой дистрофии, о чем свидетельствует преобладание в их цитоплазме процессов циторексиса и цитолиза, а в ядре — кариолизиса, определяются единичные разрозненные атипические клетки метастаза опухоли с гиперхромными ядрами, лишённые межклеточных контактов.

Следует отметить, что при окрашивании пикрофуксином по Ван Гизону, определялись зоны некроза, представленные гомогенной бесструктурной массой бурого цвета, в которой было невозможно различить границы клеточных элементов. В глубине некроза выявлялись единичные опухолевые клетки на различных стадиях дистрофических изменений.

Несмотря на некоторые противоречия, а также отсутствие достаточного числа данных относительно отдаленного периода лечения, методика необратимой электропорации привлекает к себе значительное внимание. Подобный интерес объясняется, прежде всего, возможностью сохранения структуры сосудов, матрицы тканей, вклю-

чающих волокна коллагена и эластина, протеогликаны, а также атравматичностью в отношении кровеносных, лимфатических сосудов, желчных протоков, уретры. Кроме того, в зоне воздействия нервы также остаются интактными, что, вероятнее всего, связано с изоляцией миелиновой оболочкой и малым поперечным диаметром аксонов.

NanoKnife можно использовать для абляции больших объемов опухолевой ткани, при этом процесс остается управляемым и образуется четкая граница между пораженной и интактной тканями. Требуется дальнейшая отработка показаний к применению данной технологии при различных видах опухолей.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Необратимая электропорация метастазов колоректального рака в печень с использованием системы "NanoKnife" / Д. Н. Панченков, Ю. В. Иванов, Д. Ю. Пикунев [и др.] // Клиническая практика. — № 1. — 2013. — С. 37–42.*
2. *Ablation of Perivascular Hepatic Malignant Tumors with Irreversible Electroporation / T. P. Kingham, A. M. Karakar, M. I. D'Angelica [et al.] // J. Am. Coll. Surg. — 2012, Sep. — Vol. 215 (3). — P. 379–387.*
3. *Advanced hepatic ablation technique for creating complete cell death: irreversible electroporation / E. W. Lee, C. Chen, V. E. Prieto [et al.] // Radiology. — 2010. — Vol. 255. — P. 426–433.*
4. *AngioDynamics. NanoKnife System [Electronic resource]. — Latham, N. Y. : AngioDynamics, 2011. — Access mode : <http://www.angiodynamics.com/products/nanoknife>*
5. *Ball C. Irreversible electroporation: A new challenge in 'out of operating theater' anesthesia / C. Ball, K. R. Thomson, H. Kavnoudias // Anesth Analg. — 2010. — Vol. 110 (5). — P. 1305–1309.*
6. *Bloom M. Physical properties of the fluid bilayer component of cell membranes / M. Bloom, E. Evans, O. G. Mouristen // Q. Rev. Biophys. — 1991. — Vol. 24. — P. 293–397.*



7. *Breton M.* Microsecond and nanosecond electric pulses in cancer treatments / *M. Breton, L. M. Mir* // *Bioelectromagnetics.* – 2012. – Vol. 33 (2). – P. 106–123.
8. *Crowley J. M.* Electrical breakdown of biomolecular lipid membranes as an electromechanical instability / *J. M. Crowley* // *Biophys. J.* – 1973. – Vol. 13. – P. 711–724.
9. *Davalos R. V.* Tissue ablation with irreversible electroporation / *R. V. Davalos, I. L. Mir, B. Rubinsky* // *Ann Biomed Eng.* – 2005, Feb. – Vol. 33 (2). – P. 223–231.
10. *Diederich A.* Influence of surface charges on the rupture of black lipid films / *A. Diederich, G. Bahr, M. Winterhalter* // *Phys. Rev. E.* – 1998. – Vol. 58. – P. 4883–4889.
11. *Dupuy D. E.* Irreversible electroporation in a Swine lung model / *D. E. Dupuy, B. Aswad, T. Ng* // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2011. – Vol. 34. – P. 391–395.
12. *Electrical breakdown of BLM: main experimental facts and their qualitative discussion* / *I. G. Abidor, V. B. Arakelyan, L. V. Chernomordik [et al.]* // *Bioelectrochem. Bioenerg.* – 1979. – Vol. 6. – P. 37–52.
13. *Electroporation of mammalian skin: a mechanism to enhance transdermal drug delivery* / *M. R. Prausnitz, V. G. Bose, R. Langer, J. C. Weaver* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1993. – Vol. 90. – P. 10504–10508.
14. *Golzio M.* Direct visualization at the single-cell level of electrically mediated gene delivery / *M. Golzio, J. Teissie, M. P. Rols* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – Vol. 99. – P. 1292–1297.
15. *Investigation of the safety of irreversible electroporation in humans* / *K. R. Thomson, W. Cheung, S. J. Ellis [et al.]* // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2011. – Vol. 22 (5). – P. 611–621.
16. *Irreversible electroporation therapy in the liver: longitudinal efficacy studies in a rat model of hepatocellular carcinoma* / *Y. Guo, Y. Zhang, R. Klein [et al.]* // *Cancer Res.* – 2010. – Vol. 70. – P. 1555–1563.
17. *Irreversible electroporation of renal cell carcinoma: A first-in-man phase I clinical study* / *M. Pech, A. Janitzky, J. J. Wandler [et al.]* // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2011. – Vol. 34 (1). – P. 132–138.
18. *Irreversible electroporation therapy in the management of locally advanced pancreatic adenocarcinoma* / *R. C. Martin 2nd, R. McFarland, S. Ellis, V. Velanovich* // *J. Am. Coll. Surg.* – 2012, Sep. – Vol. 215 (3). – P. 361–369.
19. *Irreversible electroporation in porcine liver: acute computed tomography appearance of ablation zone with histopathologic correlation* / *Y. J. Lee, D. S. Lu, F. Osuagwu, C. J. Lassman* // *Comput Assist Tomogr.* – 2013, Mar-Apr. – Vol. 37 (2). – P. 154–158.
20. *Koronkiewicz S.* Programmable chronopotentiometry as a tool for the study of electroporation and resealing of pores in bilayer lipid membranes / *S. Koronkiewicz, S. Kalinowski, K. Bryl* // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2002. – Vol. 1561. – P. 222–229.
21. *Lee R. C.* Electrical injury mechanisms: dynamics of the thermal response / *R. C. Lee, M. S. Kolodney* // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1987. – Vol. 80. – P. 663–671.
22. *Lee E. W.* Irreversible electroporation: a novel image-guided cancer therapy / *E. W. Lee, S. Thai, S. T. Kee* // *Gut Liver.* – 2010. – Vol. 4 (suppl. 1). – P. S99–S104.
23. *Lewis T. J.* A model for bilayer membrane electroporation based on resultant electromechanical stress / *T. J. Lewis* // *IEEE Trans. Dielec. Elec. Insul.* – 2003. – Vol. 10. – P. 769–777.
24. *Molecular dynamics simulation of pore formation in phospholipid bilayers by mechanical force and electric fields* / *D. P. Tieleman, H. Leontiadou, A. E. Mark, S. J. Marrink* // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – Vol. 125. – P. 6382–6383.
25. *Needham D.* Electro-mechanical permeabilization of lipid vesicles / *D. Needham, R. M. Hochmuth* // *Biophys. J.* – 1989. – Vol. 55. – P. 1001–1009.
26. *Osmotic properties of large unilamellar vesicles prepared by extrusion* / *B. L. S. Mui, P. R. Cullis, E. A. Evans, T. D. Madden* // *Biophys. J.* – 1993. – Vol. 64. – P. 443–453.
27. *Reversible electrical breakdown of lipid bilayers: formation and evolution of pores* / *R. W. Glaser, S. L. Leiken, L. V. Chernomordik [et al.]* // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1988. – Vol. 940. – P. 275–287.
28. *Rubinsky B.* Irreversible electroporation in medicine / *B. Rubinsky* // *Technol. Cancer. Res. Treat.* – 2007. – Vol. 6 (4). – P. 255–260.
29. *Rubinsky B.* Irreversible electroporation: a new ablation modality clinical implications / *B. Rubinsky, G. Onik, P. Mikus* // *Technol Cancer Res Treat.* – 2007. – Vol. 6. – P. 37–48.
30. *Safety and early efficacy of irreversible electroporation for hepatic tumors in proximity to vital structures* / *R. Cannon, S. Ellis, D. Hayes [et al.]* // *J. surg. Oncol.* – 2013, Apr. – Vol. 107 (5). – P. 544–549. doi: 10.1002/jso.23280. Epub 2012 Oct 22.
31. *Schmolka I. R.* Physical basis for polaxamer interactions / *I. R. Schmolka* // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1994. – Vol. 720. – P. 92–97.
32. *Teissie J.* In vivo gene expression: combining hydrodynamic based transfection and electrotransfer / *J. Teissie* // *Trends Biotechnol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 487–488.
33. *The effects of gramicidin on the electroporation of lipid bilayers* / *G. C. Troiano, K. J. Stebe, R. M. Raphael, L. Tung* // *Biophys. J.* – 1999. – Vol. 76. – P. 3150–3157.
34. *The electrical breakdown of cell and lipid membranes: the similarity of phenomenologies* / *L. V. Chernomordik, S. I. Sukharev, S. V. Popov [et al.]* // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1987. – Vol. 902. – P. 360–373.
35. *Tieleman D. P.* The molecular basis of electroporation / *D. P. Tieleman* // *BMC Biochem.* – 2004. – Vol. 5. – P. 10.
36. *Tsong T. Y.* Voltage modulation of membrane permeability and energy utilization in cells / *T. Y. Tsong* // *Biosci. Rep.* – 1983. – Vol. 3. – P. 487–505.
37. *Tsong T. Y.* Electroporation of cell membranes / *T. Y. Tsong* // *Bophys. J.* – 1991. – Vol. 60 (2). – P. 297–306.
38. *U. S. Food and Drug Administration (FDA). Nanoknife System. Low Energy Direct Current Thermal Ablation System. 510(k) No. K102329. Silver Spring, MD: FDA; October 24, 2011.*
39. *Voltage-induced nonconductive pre-pores and metastable single pores in unmodified planar lipid bilayer* / *K. C. Melikov, V. A. Frolov, A. Shcherbakov [et al.]* // *Biophys. J.* – 2001. – Vol. 80. – P. 1829–1836.
40. *Water permeability and mechanical strength of polyunsaturated phosphatidylcholine bilayers* / *K. Olbrich, W. Rawicz, D. Needham, E. Evans* // *Biophys. J.* – 2000. – Vol. 79. – P. 321–327.

УДК 616.083-089

Н. Р. Баязитов, Д. Н. Баязитов, А. Б. Бузиновский,  
А. В. Ляшенко

### ТЕХНОЛОГИЯ NANOKNIFE В ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

В обзоре данных литературы рассмотрена технология абляции злокачественных новообразований мягких тканей — NanoKnife. Приведены биофизические основы реализации данной технологии, описаны закономерности развития необратимой электропорации мембраны опухолевой клетки. Приведены результаты применения NanoKnife в эксперименте и в клинических условиях, показаны преимущества перед существующими абляционными технологиями, проанализированы показания к применению NanoKnife.

**Ключевые слова:** NanoKnife, необратимая электропорация, злокачественные опухоли мягких тканей.

UDC 616.083-089

N. R. Bayazitov, D. N. Bayazitov, A. B. Buzynovskii,  
A. V. Liashenko

### NANOKNIFE TECHNOLOGY IN THE TREATMENT OF TUMORS OF SOFT TISSUES

New technology of malignant tumors ablation which is known as NanoKnife is discussed in this review. The biophysical basis of the realization of such a technology along with the description of the irreversible membrane electroporation have been delivered. The results on the NanoKnife usage both under experimental and clinical conditions as well as advantages of this method and indications for the usage of NanoKnife have been also discussed.

**Key words:** NanoKnife, not-reversible electroporation, malignant tumors of soft tissues.

*Передплацуйте  
і читайте  
журнал*



## ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

Передплата приймається  
у будь-якому передплатному  
пункті

Передплатний індекс 08205

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї

## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ для журналу «Досягнення біології та медицини»

Звертаємо увагу авторів на те, що публікація матеріалів у журналах «Одеський медичний журнал» і «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським національним медичним університетом, — платна. Оплата здійснюється після рецензування статей та схвалення їх до друку, про що автори повідомляють додатково.

Нижче подаємо реквізити для перерахування коштів за публікацію.

Одержувач платежу: СПД — фізична особа Сухомлінова Ольга Анатоліївна.

ІНН — 1987109706

Банк: ПАТ «Актабанк», МФО 307394, р/р 26001001302276, код ЄДРПОУ банку 35863708.

У призначенні платежу обов'язково вказати: «Згідно з договором б/н від 01.04.2014 р. за придбання матеріалів для видавничої діяльності».

Копію квитанції про сплату просимо надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або факсом (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової; тел. (048) 728-54-58 (р.), (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам.

1. Стаття надсилається до редакції у двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію. До неї на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи та посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів.

Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор повинен надати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій.

Автори повинні повідомити, для якої рубрики (розділу) призначена стаття. Основні рубрики (розділи) журналу: «Фундаментальні проблеми медицини та біології», «Нові медико-біо-

логічні технології», «Оригінальні дослідження», «Огляди», «Інформація, хроніка, ювілеї». Додаткові про зміст рубрик (розділів) читайте на 3-й сторінці обкладинки.

2. Редакція віддає перевагу одноосібним роботам і роботам, виконаним невеликим колективом авторів (2–3). У першу чергу друкуються статті передплатників журналу, а також замовлені редакцією.

Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу. За порушення цієї умови відповідальність цілковито покладається на автора.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті повинен бути викладеним за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів), науковий ступінь;
- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;
- з) формулювання цілей статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;
- л) література;
- м) два резюме — мовою статті й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Обсяг оригінальних та інших видів статей не повинен перевищувати 8 машинописних сторінок, оглядів — 10, коротких повідомлень — 2.

Зауважуємо: загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю чи повідомлення, перелік літератури, резюме, ключові слова, таблиці (не більше трьох), графічний матеріал (не більше двох рисунків або фото) тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загально-го підрахунку вилучається.

6. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см), сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

У статтях повинна використовуватися міжнародна система одиниць СІ.

Хімічні та математичні формули вдрукують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі літери обводять червоним олівцем, підрядкові та надрядкові цифри і літери позначають дугою простим олівцем.

До розгляду приймаються лише статті, виконані з використанням комп'ютерних технологій. При цьому до матеріалів на папері обов'язково додають матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті — теж у двох примірниках. Текст слід друкувати шрифтом Times New Roman (Times New Roman Cyr) 14 пунктів через півтора інтервалу й зберігати у файлах форматів Word for Windows або RTF (Reach Text Format) — це дозволяє будь-який сучасний текстовий редактор.

Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо.

7. Таблиці можна створювати лише засобами того самого редактора, який застосовано для набору основного тексту. Їх слід друкувати на окремих сторінках; вони повинні мати нумерацію та назву.

8. Графічний матеріал може бути виконаним у програмах Excel, MS Graph і поданим у окремих файлах відповідних форматів, а також у форматах TIF, CDR або WMF. При цьому роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5; 11,5 та 17,5 см.

Рисунки та підписи до них виконують окремо і подають на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

Відповідні місця таблиць і рисунків потрібно позначити на полях рукопису. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

9. Список літератури оформлюється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 та ГОСТ 7.12-93 і 7.11-78.

**Звертаємо увагу авторів на те, що оформлення списку літератури за новим ДСТУ суттєво відрізняється від попереднього. Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського національного медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.**

Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, а в оглядах — до 30. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

На кожену роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

10. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

11. Статті, відіслані авторам для виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

12. Статті треба надсилати за адресою: Редакція журналу «Досягнення біології та медицини», Одеський національний медичний університет, Валіховський пров., 2, Одеса, 65082, Україна.

Редакційна колегія



*Журнал*

# **ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ**

- ▶ **проблемні статті з нових медико-біологічних технологій**
  - \* технології створення нових лікарських засобів, вакцин, діагностикумів
  - \* біотехнології в лабораторній практиці
  - \* діагностичні, лікувальні та профілактичні технології
  
- ▶ **оригінальні дослідження — результати пріоритетних робіт, що вносять суттєвий вклад у розвиток медицини та біології**
  
- ▶ **статті з фундаментальних проблем медицини та біології**
  - \* молекулярної біології та генетики
  - \* біології та біофізики клітин
  - \* фізіології, біохімії та морфології людини
  - \* експериментальної та клінічної фармакології та патофізіології
  - \* нові досягнення в галузі вивчення етіології та патогенезу захворювань
  - \* сучасні досягнення в діагностиці, профілактиці та лікуванні захворювань
  
- ▶ **огляди з сучасних актуальних проблем біології та медицини**
  
- ▶ **інформація, хроніка, ювілеї**

